ChinaXiv合作期刊

心理科学进展 2023, Vol. 31, No. 9, 1642–1664
Advances in Psychological Science
© 2023 中国科学院心理研究所
https://doi.org/10.3724/SP.J.1042.2023.01642

·研究前沿(Regular Articles)·

空间导航能力个体差异的多层次形成机制*

张凤翔[1] 陈美璇[1] 蒲 艺[2] 孔祥祯[1,3]

([1]浙江大学心理与行为科学系, 杭州 310058)
([2]马克斯·普朗克经验美学研究所神经科学系, 法兰克福 60322, 德国)
([3]浙江大学医学院附属邵逸夫医院, 杭州 310016)

摘 要 空间导航活动时刻在我们的生活中发生, 导航能力在人群中表现出显著的个体差异, 其衰退也是阿尔兹海默症等认知障碍脑疾病的重要早期行为学表现。以往研究考察了空间导航能力个体差异的认知行为特征和相关神经基础, 但关于个体差异的成因尚不明确。本研究通过综述近十年的研究进展, 从二因素论的视角出发, 总结了空间导航个体差异的关键遗传和环境因素及其作用机制, 初步建立了空间导航的遗传/环境–大脑网络–认知和行为的通路模型, 并对未来发展方向提出展望。该通路模型的完善有助于我们理解空间导航的形成与发展规律, 为相关因果机制研究提供理论基础和全面视角, 同时对进一步探索空间导航在认知障碍等脑疾病中的潜在临床应用具有重要的应用价值。

关键词 空间导航, 个体差异, 遗传基础, 认知地图, 环境因素
分类号 B842

1 引言

空间导航指利用路标、边界等外界信息, 通过不同策略实现从一个位置到另一个位置的过程。作为一种高级认知过程, 空间导航综合了视觉、本体感觉、空间知觉、空间表征、空间记忆等多种基础认知加工成分(Wolbers & Hegarty, 2010), 并因此成为神经生理学、学习与教育、认知障碍和脑疾病等领域的重要研究主题(Hartley et al., 2003)。

在神经科学领域, 认知地图(cognitive map)概念的提出具有里程碑意义(Tolman, 1948)。此后, 通过老鼠电生理实验研究, 研究者发现了构成大脑空间定位系统的功能特异神经元细胞, 如海马(hippocampus)中的位置细胞(place cell)和内嗅皮层(entorhinal cortex)中的网络细胞(grid cell)等, 并由此开启了理解人类空间导航神经基础的大门(Hafting et al., 2005; O'Keefe & Dostrovsky, 1971)。利用脑影像方法, 研究者确定了不同脑区在导航中的特异性功能, 如海马旁回为场景加工相关脑区, 压后皮质与导航策略的转化有关等, 并得以在大脑结构与空间导航的不同认知成分间建立联系(Auger et al., 2012; Ekstrom et al., 2003)。学习与教育领域相关研究则发现, 青少年时期的空间能力, 是预测其将来能否在科学、技术、工程和数学等理工科领域(STEM)取得良好学业及职业成就的重要心理属性(Wai et al., 2009)。此外, 空间导航能力被证实是一种容易受到老化影响的认知能力(Moffat, 2009; 张家鑫 等, 2019), 方向感和空间记忆的减退是阿尔兹海默症(Alzheimer's disease, AD)的首要症状, 也被认为是预测 AD 易感人群及诊断轻度认知障碍(Mild Cognitive Impairment, MCI)的重要早期指标(Coughlan, Laczo, et al., 2018)。

过去数十年间, 空间导航的相关研究涵盖了动物模型(老鼠, 鸟和猴子等)与人(儿童、成年人、

收稿日期: 2023-01-02
* 中央高校基本科研业务费专项资金(2021XZZX006)、国家自然科学基金(32171031)和科技创新 2030 (2021ZD0200409)资助。
通信作者: 蒲艺, E-mail: yi.pu@ae.mpg.de;
孔祥祯, E-mail: xiangzhen.kong@zju.edu.cn

chinaXiv:202310.00209v1

ChinaXiv合作期刊

chinaXiv:202310.00209v1

老人和相关能力受损的病人等), 借助问卷、行为、电生理、磁共振成像等研究方法, 极大地推进了我们对人类空间导航认知机制与神经基础的理解(Coughlan, Laczo, et al., 2018; Epstein et al., 2017; 王欣 等, 2018)。已有大量研究一致揭示出个体在空间导航能力上的显著差异(Wolbers & Hegarty, 2010), 包括行为表现差异及其相应的神经基础差异。然而, 这种个体差异的成因在很大程度上是未知的。个体的认知与行为是由遗传、环境及其交互作用共同影响的, 在此二因素论驱动下, 过去十年, 研究者开展了大量研究探索空间导航能力个体差异的具体因素和影响机制。此外, 值得注意的是, 导航能力的个体差异在生命后期尤为突出: 伴随着老化, 部分个体不仅会出现神经退行性疾病, 且往往伴随着空间导航能力受损的症状(Lithfous et al., 2013)。因此, 探索老化带来巨大差异的原因, 阐释什么样的个体容易出现异常老化, 也是具有极大价值的重要研究课题。

综上, 在现有研究的基础上, 有必要对空间导航个体差异的关键形成机制进行深入探讨。本文首先回顾了空间导航能力个体差异的重要证据, 并在此基础上, 对已发现的遗传、环境和早期生活经历等多个方面的关键因素和相关作用机制进行综述, 试图回答空间导航能力个体差异的形成机制问题。进而, 作者提出, 未来研究应以更宏观与全面的视角对空间导航能力这种复杂认知能力个体差异的成因进行系统性研究, 借助脑影像遗传学、环境暴露组学等最新研究手段, 建立关于空间导航能力的“遗传/环境-大脑网络-行为”的整体通路。

2　空间导航能力个体差异的测量

研究者开发了不同实验范式研究空间导航过程, 并揭示出不同个体在空间导航能力上的显著差异。鉴于空间导航能力的分化性与整合性(Malanchini et al., 2020; Rimfeld et al., 2017), 对其测量可以从不同视角及采用不同方式切入。测量视角主要指不同尺度, 认为导航能力不仅包括宏观的综合空间导航能力、大尺度环境下的不同侧面能力(如路径整合能力、导航策略使用能力等)和更为基础的空间能力, 也包含空间图形、心理旋转能力、空间工作记忆等小尺度相关能力。测量方式则需针对不同尺度的导航能力, 选择相应适宜的实验范式, 如自我报告式问卷测量、虚拟现实任务、智能手机游戏、计算机任务等(Coutrot et al., 2022; Coutrot et al., 2018; 张家鑫 等, 2019)。其中, 小尺度的空间能力往往采用传统的计算机测试(Hegarty & Waller, 2005; Kozhevnikov et al., 2006; Pazzaglia & de Beni, 2006), 在此不过多介绍, 以下综合上述两种视角, 对非小尺度的空间导航能力的测量范式及其重要个体差异进行总结(见表 1)。

2.1　基于个人长期经验或真实环境学习的测量

自我报告式的问卷测量方式, 因其测量简单、信效度高的优点, 在空间导航研究中被广泛应用(Kong, Huang, et al., 2017; Kong, Wang, et al., 2017)。同时, 这些问卷的题目在设计上, 往往需要个体根据自己在不同场景的长期导航经历做出判断, 因而得到的结果通常可以作为反映个体空间导航特定成分的准确指标。圣芭芭拉方向感量表 (Santa Barbara Sense of Direction Scale) (Hegarty et al., 2002)作为综合衡量性量表在研究中经常被使用, 具有良好的信效度(Condon et al., 2015)。导航策略量表(Wayfinding Strategy Scale)主要将导航策略分为定位策略(orientation strategy)和路线策略(route strategy), 衡量个体的导航策略偏好(Lawton, 1994)。空间焦虑量表(Spatial Anxiety Scale)则测量个体的空间焦虑特质(Lawton & Kallai, 2002)。但这种空间焦虑只关注在环境中导航时的焦虑特质, 结构较为单一, Lyons 等人(2018)进一步将空间焦虑分为想象、操作和导航三个分量表, 分别代表内部-静态、内部-动态和外部-动态的空间能力(Lyons et al., 2018)。这些量表在实际研究中被广泛应用, 如用于揭示个体在空间导航上的性别差异、年龄差异等(Boone et al., 2018)。

除了基于个体长期导航经历的问卷测量方式, 一些研究还采用了更为具体的导航情景。在真实环境进行路线学习后, 通过各种成环境知识相关测验, 以此来以量化空间导航能力的不同侧面, 进而综合反应空间导航能力(Muffato et al., 2016; Stites et al., 2020)。

2.2　基于虚拟现实技术的测量

虚拟现实技术因其高可检测性、高可操控性等方面的独特优势, 被广泛用于空间导航研究中的特定测试任务, 取得了重要研究成果。采用虚

ChinaXiv合作期刊

chinaXiv:202310.00209v1

表 1 空间导航研究的主要实验范式

范式名称	测试类型	基本介绍	主要参考文献	应用举例
圣芭芭拉方向感量表	空间导航能力	自我报告式问卷，共 15 道题目，综合衡量出个体在环境尺度下更新和维持方向的能力、学习空间布局的能力以及寻路能力等	Hegarty et al., (2002)	男性的得分显著高于女性(Kong, Huang, et al., 2017)
导航策略量表	空间导航策略	自我报告式问卷，共 14 道题目，创建场景要求参与者考虑他们使用各项策略的程度，进而将导航策略分为定位策略(orientation strategy)和路线策略(route strategy)。	Lawton (1994)	女性更常使用路线策略(Lawton & Kallai, 2002; Ulrich et al., 2019)
空间焦虑量表	空间焦虑特质	自我报告式问卷，包含 8 个可能让参与者产生焦虑的寻路情景	Lawton (1994); Lawton & Kallai (2002)	女性的空间焦虑程度更高，且空间焦虑程度与空间导航能力呈反比(Lawton, 1994)
成人空间焦虑量表	空间焦虑特质	自我报告式问卷，包含想象(Imagery)、操作(Manipulation)和导航(Navigation)三个分量表，要求参与者根据所给的 24 种空间加工相关情景对焦虑程度进行打分	Lyons et al., (2018)	女性三种空间加工的焦虑程度均高于男性(Sokolowski et al., 2019)
真实环境导航范式	空间导航能力	在真实环境下(如室内、街道、公园等)学习路线后完成环境知识相关测验(如：路线重复任务、距离估计任务、指向任务、地图绘制任务等)	Barrash (1994)	相比较年轻人，老年人的各项表现要更差(Muffato et al., 2016)
虚拟水迷宫测试	空间导航能力(空间学习能力、空间记忆能力)	要求参与者尽快找到圆形运动场下隐藏的固定平台。在学习试次，记录自行探索下的轨迹距离、花费时间等；在探测试次，平台被移除，记录正确率、反应时、在目标所在象限中所走的距离/时间占比、路线与平台交叉点的数量等	Moffat & Resnick (2002)	相比较成年人，老年人的任务表现更差，且小脑和楔状叶的激活更低(Reynolds et al., 2019); 在此基础上发展出了记忆岛范式、圆形竞技场范式等
记忆岛范式	空间导航能力	依次训练参与者导航到可见目标和同一位置隐藏目标，探测试次移走目标。通过反应时、正确率、目标所在象限花费时间百分比等效率指标衡量空间导航能力	Rizk-Jackson et al., (2006)	在儿童、成年人和老年人中均发现存在男性优势(Yasen et al., 2015)
寻路任务	空间导航能力	训练阶段要求参与者按照任何顺序找到所给目标；测试阶段要求其再次找到这些目标。以实际行走距离与最短路径长度之差和最短路径长度的比值作为导航效率的指标	He et al., (2019)	SBSOD 得分更高的个体在没有环境障碍物的情况下表现出更高导航效率(He et al., 2019)
Y 型迷宫、八臂迷宫、星型迷宫范式	导航策略	在学习试次，参与者成功学习从起点到终点的路线；在探测试次，不知情条件下改变参与者起点位置或改变环境中的地标线索，通过其选择区分导航策略	Iaria et al., (2003); Iglói et al., (2010); Rodgers et al., (2012);	不同策略所涉及的神经回路不同，基于位置的策略由左侧小脑小叶 VIIA Crus I、内侧顶叶皮层及右侧海马之间的一致性活动支持，而基于反应的策略由右侧小叶 VIIA Crus I、内侧前额叶皮层和左侧海马之间的一致性活动支持(Iglói et al., 2015)

chinaXiv:202310.00209v1

续表

范式名称	测试类型	基本介绍	主要参考文献	应用举例
双解决方案范式	导航策略	在虚拟迷宫中以指定路线学习地标位置后，要求参与者从随机起点导航到学习过的某一目标位置。可区分导航策略为学习过的路线或走捷径	Marchette et al., (2011)	男性更多采用走捷径的策略(Boone et al., 2018)
指向任务	路径整合能力	从起点出发，到达某一位置后指出起点的方向，以指向角度偏差作为衡量指标	Lawton & Morrin (1999)	借助 fMRI，发现海马−尾状核功能连接能显著正向预测路径整合任务表现(Kong, Pu, et al., 2017)
三角形完成任务	路径整合能力	蒙住双眼的参与者在主试引导下完成三角形的前两条边，然后独自走回心理上的出发点	Worchel (1951)	相比年轻人，老年人前庭神经功能的丧失导致在该任务上表现更差(Xie et al., 2017)
延迟匹配样本范式	路径整合能力	先后观看两段视频，参与者需要判断两段视频中的移动距离是否相同或角度是否相同	Chrastil et al., (2016)	海马、压后皮质和内侧前额叶皮层的灰质体积与路径整合能力的个体差异相关(Chrastil et al., 2017)
Virtual Silcton 范式	认知地图能力	要求参与者学习主路线后再经过连接路线，从而区分出路线内建筑和路线间建筑。之后完成系列任务，如指向任务、模型建立任务、路线成员任务等，比较路线间指向误差和路线内指向误差	Weisberg & Newcombe (2015)	能否形成认知地图上存在较大的个体差异(Weisberg & Newcombe, 2018)
相对方向判断任务	空间定向/视角转换能力	参与者观察城市地图后，依次呈现两个十字路口，要求其回答站在第一个路口指向第二个路口的方向。	Kraemer et al., (2017)	不同认知风格影响空间定向能力，相较于语言策略的认知风格，视觉策略更有利于相对方向判断(Kraemer et al., 2017)
空间重定向范式	空间定向能力	参与者迷失方向后，根据边界线索找出先前隐藏物体。选择环境不同角落的频率百分比可用来衡量个体的空间定向能力及其使用策略	Hermer & Spelke (1994)	3~6 岁儿童的海马功能差异与空间重定向的使用策略有关(Vieites et al., 2020)
物体位置记忆范式	空间记忆能力	在存在可见边界、远端方向线索及路标线索的圆形竞技场，学习阶段要求参与者收集目标物体并记下位置，测试阶段要求其根据线索重新找到物体所在的位置	Doeller et al., (2008);	携带 APOE4 风险基因的健康个体内嗅皮层中网格细胞受损，空间记忆更差(Kunz et al., 2015)
自由探索范式	自由探索模式	在自由探索中不断找到目标物体，量化个体自由探索中的轨迹，最终形成不同轨迹指标	Gagnon et al., (2018);	不同探索模式影响个体的认知地图能力(Brunec et al., 2023)

ChinaXiv合作期刊

ChinaXiv合作期刊

拟现实技术，在保证成本更低、安全性更高的同时，还能纳入更多元的被试(如缺陷和残疾者) (Cogné et al., 2017)。同时，虚拟现实结合 fMRI、EEG、PET 等技术，也使得探索被试在空间导航过程中的脑活动成为可能，进一步帮助理解人类空间导航的神经机制(Ekstrom et al., 2003; Tarnanas et al., 2015)。应用虚拟现实技术所设计的空间导航任务可以归纳为如下。

虚拟水迷宫测试、记忆岛任务和寻路任务等是典型的综合导航能力测试范式。这类测试通常包含学习阶段与测试阶段：在学习阶段，需要参与者学习目标平台的空间位置，并记录相应探索时间、探索距离等；在测试阶段，采用其成功到达目标位置的正确率、花费时间、路线分布等来量化导航能力(He et al., 2019; Rizk-Jackson et al., 2006; Yasen et al., 2015)。也可以采用类似的学习−测试范式来衡量个体空间学习的能力(Grzeschik et al., 2019)。

空间导航的个体差异也反映在导航策略使用、路径整合、认知地图建立等不同侧面。测量导航策略的范式可总结为两种思路。一种多为虚拟迷宫场景，如 Y 型迷宫、八臂迷宫、星型迷宫等范式(Blanchette et al., 2020; Iglói et al., 2015; Rodgers et al., 2012)。这类范式往往分为学习试次和探测试次，观察探测试次中参与者的选择从而区分其所用的策略是基于反应还是基于位置，即基于自我中心或环境中心的导航策略。另一种思路中，不再人为操纵场景的变换，而是通过创造多选择条件，观察参与者的自然反应，如双解决方案范式(Dual-Solution Paradigm)、虚拟走廊任务等(Boone et al., 2018; Vukovic & Shtyrov, 2017)。路径整合过程通常涉及感知自我运动线索，并通过空间更新(spatial updating)形成空间表征(Wolbers & Hegarty, 2010)。大部分路径整合任务关注角度的更新，通常以第一人称视角给被试呈现位置更新的过程后，让被试判断某位置的相对位置或方位等，通过指向误差、指向延迟、指向正确率等指标衡量路径整合能力，如环路终止任务、3D 迷宫指向任务、三角形完成任务等(Chrastil et al., 2017; Kong, Pu, et al., 2017; Xie et al., 2017)。也有部分研究同时考察角度和距离(Chrastil et al., 2016; Chrastil et al., 2017)。相较于路径整合这种通过自身运动线索进行自我参照的表征，个体形成认知地图的能力则是一种观察者独立、更加零活的调查表征方式(survey representations) (Wolbers & Hegarty, 2010)，且表现出显著的个体差异(Weisberg & Newcombe, 2018)。如：研究者应用 Virtual Silcton 范式发现，根据能否形成认知地图，人群中大致存在三种类型—整合者(能对环境进行综合表征)、非整合者(只能识别走过的路线)以及不精确导航者(无法形成空间表征)。其中整合者能按路线分类对建筑物有良好的记忆，从而形成对环境的分层表征，在模型建立任务表现更好，且能形成认知地图(Weisberg & Newcombe, 2016, 2018)。其他探究认知地图的范式与之类似，在呈现虚拟环境后要求参与者对环境知识进行回忆或构建(He et al., 2021; Nazareth et al., 2018)。

空间导航也涉及到一些更为基础的空间能力。空间定向/视角转换能力涉及个体想象自己在某个位置后，判断另一个位置的方位或应走路线的序列转弯，是完成导航任务时需要的更为基础的空间能力。常用的任务范式包括空间定向任务、城市行走任务、三山测试、相对方向判断(Münzer et al., 2020; Newcombe, 2019; Tarampi et al., 2016; Vander Heyden et al., 2017)。以相对方向判断任务(Judgment of Relative Direction)为例，与单纯的指向任务相比，该范式需要参与者首先在心理层面进行操纵，想象自己的位置后再对方向进行判断(Kraemer et al., 2017)。而空间重定向范式(Spatial Reorientation)能反映个体进行空间定向所使用的策略，如同时利用几何和地标线索或仅使用其中一种线索(Vieites et al., 2020)。类似地，在研究环境中线索对空间记忆的影响时，常使用虚拟环境中物体位置记忆范式，通过记忆位置和实际位置之间的误差衡量空间记忆能力，且借助 fMRI 技术，研究者发现了对边界、路标线索起作用的脑区及海马−纹状体的并行加工系统(Doeller et al., 2008)。在导航过程中，对不同线索利用的导航策略偏好本身即导航能力个体差异的一部分，研究者可借助上述经典范式，进一步对线索的不同属性如何影响空间导航能力进行研究(郝鑫 等, 2022)。

上述大部分研究都是通过引导参与者沿着预先计划好的路线完成某项任务，通过任务表现衡量空间导航能力。近年来，越来越多研究者开始

chinaXiv:202310.00209v1

ChinaXiv合作期刊

关注对自由探索的编码过程中表现出的行为模式进行量化(Gagnon et al., 2018)。对自由探索模式的分析需要记录个体轨迹进而提取轨迹指标，而虚拟现实环境为此提供了极大的便利。Gagnon 等人(2018)通过量化个体自由探索中的轨迹，形成重访行为(revisit behavior)及扩散模式(diffusion)两个指标：前者表明探索的谨慎程度，后者表示个体在一个区域内扩散的速率。结果发现自由探索模式存在明显性别差异，其中女性更频繁地经过此前去过的地方，且在一个区域的扩散率更低(Gagnon et al., 2018)。Brunec 等人(2023)同样量化了自由探索模式，并提出漫游熵(roaming entropy)及轨迹整合度(experienced integration)两个指标：前者描述了在给定时间内个体运动的弥散程度，后者描述了个体探索环境中连接性较强部分的程度，在高整合路段花费时间更长的个体具有更高的轨迹整合度。结果发现，轨迹整合度更高的个体能形成更准确的认知地图(Brunec et al., 2023)。

2.3　基于网络游戏和大数据的测量

近年来，大数据方法的兴起使得大规模数据收集和分析成为可能。Sea Hero Quest (下文简称“SHQ 游戏”)是一款手机及平板端游戏，其将传统寻路任务和路径整合任务游戏化，通过对游戏轨迹的分析衡量个体空间导航能力(如路线长度)。该游戏测得的能力与真实世界的空间导航能力有显著相关，具有良好的生态效度(Coutrot et al., 2019)。研究者利用该手机游戏在世界范围内收集了 300 多万份玩家数据，通过大规模数据分析发现性别、年龄以及生活环境差异等对空间导航能力存在影响(Coutrot et al., 2022)。另一种利用大数据方法研究空间导航的思路为，利用真实环境中大规模个体的 GPS 数据，通过计算建模的方式分析个体空间导航的心理机制(Bongiorno et al., 2021)。此外，借助真实环境中的 GPS 数据，研究者通过对轨迹的指标进行分析，如路段相似性、轨迹熵值、总转弯角度等，发现正常人与 AD 患者的导航模式存在显著差异，且可借助机器学习的方法，利用这些轨迹特征建立 AD 预测模型(Ghosh et al., 2022)。

总结来看，在空间导航研究的漫长时期内，研究者已开发出多样化的研究范式，从“是什么”的角度揭示了人类空间导航能力所存在的显著个体差异。近年来，随着研究的深入，越来越多研究者开始关注“为什么”的问题。作为一种复杂的认知功能，空间导航的发展和演化必然受到多种因素的共同作用：一方面，遗传因素决定了个体大脑的基本构造和发育过程，是认知能力个体差异产生的关键根源；另一方面，个体所接触的环境和所经历的学习训练具有显著的差异性，伴随着个体大脑的发展，空间导航能力也在朝着不同方向发展。近年来，研究者从不同的视角考察了不同因素与个体空间导航能力之间的关联，但尚未形成清晰的遗传/环境−脑−行为通路，即哪些关键遗传和环境因素如何通过影响特定大脑的结构和功能特征，进而导致了空间导航能力的显著个体差异。因此，目前亟需对这些影响因素和相关机制进行梳理与整合，将零散的观点系统化，将微观的视角宏观化，并为未来研究方向提供参考。

3　空间导航的遗传因素

作为一种复杂的认知能力，空间导航能力如其他认知能力一样，在一定程度上受到遗传的影响(Boomsma et al., 2002)。人类遗传学的相关研究均证实了这一观点(Flowers & Rebeck, 2020; Nishiyama et al., 2002)。例如，Polk 等人(2007)发现，同卵双生子在对地点进行回忆时的大脑激活模式比异卵双生子的相似程度更高，表明人类空间导航能力受到遗传的影响(Polk et al., 2007)。家庭、双胞胎和收养研究进一步表明空间能力至少具有中等程度遗传度(30~50%) (Bratko, 1996; DeFries et al., 1979; Tosto et al., 2014)。Rimfeld 等人(2017)利用 10 个集成测验衡量小尺度的空间能力，在大样本双生子数据中发现空间能力的遗传度可以高达 69% (Rimfeld et al., 2017); Malanchini 等人(2020)通过 6 个集成测验衡量大尺度的空间定向能力，借助大样本双生子研究，发现其遗传度为 64% (Malanchini et al., 2020)。这些研究结果为人类空间导航能力的遗传变异提供了重要支持。

迄今为止，通过各种手段，研究者已经发现多个可能影响空间导航的基因，如 BCL-2, S100B, APOE 等。

3.1　BCL-2

BCL-2 是中枢神经系统中参与调节神经元死亡的抗凋亡基因，该基因过表达会减缓海马细胞凋亡 (Kuhn et al., 2005)。通过在正常小鼠中过量表达人类 BCL-2 基因，研究者发现其在水迷宫中

chinaXiv:202310.00209v1

ChinaXiv合作期刊

的空间导航能力有所下降。具体而言，在随机起点训练任务中，Hu-bcl-2 转基因小鼠找到平台的时间显著更长，表明在更多依赖环境参照导航策略的任务中，这些小鼠不能有效形成正确的空间表征，或者是不能正确使用空间表征；而在固定起点训练任务中(可同时使用自我中心参照框架和非自我中心参照框架)，Hu-bcl-2 转基因小鼠的空间导航能力并未损伤。从功能上看，过表达人类 BCL-2 基因的 Hu-bcl-2 转基因小鼠在海马 CA1 区的长时程增强机制(Long-term potentiation, LTP)被大大削弱，从而导致 CA1 不能形成精确的位置域，进而影响空间表征的正常形成或使用；从神经元数量上看，Hu-bcl-2 转基因小鼠的齿状回体积更大，神经元更多(Rondi-Reig et al., 2001)。此外，破坏正常小鼠的学习和记忆能力会导致其海马中 BCL-2 基因表达的显著降低(Hu et al., 2011; Wang & Han, 2009)，且 CA1 区、CA3 区等出现明显神经元损失(Wang et al., 2017)，这种现象也出现在导航能力受损的蝙蝠中(Hsiao et al., 2016)。在已经记忆受损的大鼠中(如因患血管性痴呆、患阿尔兹海默症、药物注射等)，通过不同刺激显著改善其在水迷宫测试中的空间导航表现后，在海马 CA1 区、CA3 区、锥体细胞层、齿状回等可以看到 BCL-2 基因的蛋白表达和 mRNA 表达明显增多，细胞凋亡减少，表明在海马已经表现出严重损伤大鼠中，通过过量表达 BCL-2 基因能够起到对抗细胞凋亡保护神经的作用，从而促进海马相关的记忆及空间导航能力的提升(Long et al., 2020; Nakamura et al., 1999; Wang et al., 2009; Wang et al., 2011; Wu et al., 2020; Yuliani et al., 2021)。这意味着，BCL-2 基因的表达需维持在合理水平才能最大化海马相关的认知能力，过量或过少表达均会带来记忆等认知能力的损伤。

3.2 S100B

S100B 是另一个可能影响空间导航的基因。S100B 蛋白主要存在于中枢神经系统的星形胶质细胞和少突胶质细胞中，是一种神经系统的特异性蛋白。作为一种钙结合蛋白，纳米摩尔浓度的 S100B 能刺激神经突生长，促进神经元存活；而更高的微摩尔浓度则会起到相反效果，甚至可诱导神经元凋亡，加速神经系统产生炎症。因此，S100B 在脑脊液或血清中的浓度被认为是神经退行性疾病诊断或预后评估的一种重要指标(Steiner et al., 2011)。研究表明，携带大量人类 S100B 基因的转基因小鼠在水迷宫测试中表现更差(如：训练阶段花费的时间更长，探测阶段在隐藏平台停留的时间更少)。其可能的分子机制为，过量的 S100B 影响了钙依赖的突触过程，进而导致 LTP 的减弱及与海马相关功能受损(Gerlai & Roder, 1996)。相反，在敲除该基因后，小鼠在完成水迷宫任务时表现更好(Nishiyama et al., 2002)。此外，研究发现，对实验性脑损伤后的小鼠脑室内注入低浓度的 S100B，可以诱导海马内的神经发生，且与脑损伤后认知功能的增强有关(Kleindienst et al., 2005)。

S100B 与人类的空间导航能力也存在潜在关联。空间导航能力障碍是 AD 患者的早期症状，并且与 AD 相关的大脑异常脑区与空间导航脑网络存在显著重叠(Fu et al., 2017)，而针对 AD 患者的大脑解剖研究发现，大脑中 S100B mRNA 和蛋白浓度增高(尤其在海马与颞叶区域) (Marshak et al., 1992)，S100B 阳性星形胶质细胞密度增高(Simpson et al., 2010)；脑脊液研究也发现，相比较正常人，AD 患者脑脊液中更高的 S100B 浓度(Peskind et al., 2001)，且从轻度到中度 AD 病程中，S100B 浓度也逐渐提升。血清 S100B 浓度在 AD 患者中是否更高则仍存在较大争议 (Steiner et al., 2011)。从机制上看，过高浓度的 S100B 能引起以星形胶质细胞增多和小胶质细胞增多为特征的脑部炎症(Mori et al., 2010)，从而引起 Aβ 的生成、沉积和斑块。而这些病理现象被认为是 AD 的主要诊断标准(Zhang et al., 2022)。此外，在对正常人大脑解剖后发现，S100B 基因表达的空间模式与大脑的空间导航激活模式相关，尤其是导航相关场景加工激活模式(Kong, Song, et al., 2017)。

除基于蛋白浓度和基因表达的证据外，也有研究初步建立了 S100B 基因相关的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisins, SNPs)与人类空间导航之间的关联。Lambert 等(2007)发现位点 rs2300403 与更低的认知表现有关，且能够增加阿尔兹海默症的患病风险(Lambert et al., 2007); Wang 等(2021)发现 rs9722 多态性可能通过改变 miRNA 结合能力上调 S100B 的表达，从而增加患 AD 的风险(Wang et al., 2021)。Kong, Song 等人(2017)融合基因型、基因表达、脑影像和行为数据，发现了 S100B 基因多态性与压后皮质

chinaXiv:202310.00209v1

ChinaXiv合作期刊

(retrosplenial cortex, RSC) 和海马旁区域(parahippocampal place area, PPA)场景加工脑活动之间的关联, 其中携带 rs11542311 不同基因分型的个体在右侧 RSC 后部的功能激活存在显著差异, rs3788266 则与右侧 RSC 和左侧 PPA 显著相关。并且 S100B 血清水平显著中介了 rs3788266 与右侧 RSC 功能激活之间的关联(Kong, Song, et al., 2017)。

3.3 APOE

APOE 基因被认为是 AD 最重要的风险基因(Belloy et al., 2019, Genin et al., 2011)。导航能力的衰退是 AD 等认知障碍脑疾病的重要早期行为学表现, 伴随早期 AD 产生的内侧颞叶、顶叶和额叶等大脑区域的神经性退行也与空间导航能力的下降息息相关(Coughlan, Coutrot, et al., 2018)。这表明 APOE 基因可能对空间导航等认知能力产生影响。APOE 基因存在于 19 号常染色体上(19q13.2), 共存在 4 种可能的等位基因。其中 APOE 1 在世界范围内仅发现 4 例; APOE 3 在人群中最常见; 而 APOE 2 和 APOE 4 则具有不同的功能, APOE 2 被认为在对抗 AD 具有保护性作用, 更多的 APOE 2 会降低 AD 的发病风险, 延后可能发病年龄; 而 APOE4 则是 AD 的风险基因, 随着 APOE4 等位基因的数量增加, AD 发病风险增加, 发病年龄降低。具体而言, 相比较不携带 APOE4 的个体, APOE3/4 杂合子携带者会增加 2~4 倍的 AD 风险, APOE4/4 纯合子携带者则能增加 8~12 倍的患病风险(Belloy et al., 2019)。这可能与 APOE 基因的表达物 APOE 载脂蛋白浓度有关。动物模型及人类研究均发现, APOE2 基因对蛋白浓度有促进作用, 而 AOPE4 则表现出更低的蛋白浓度, 该结论在前额皮层、海马、脑脊液中均已得到证实(Castellano et al., 2011; Cruchaga et al., 2012; Riddell et al., 2008)。而 APOE 蛋白浓度影响淀粉样蛋白的清除, 因此 APOE4 基因会导致更多 Aβ 的产生和沉积(Wang et al., 2018), 这也被认为是 AD 的重要病理原因。

并不是所有 APOE4 基因携带者最终都会发展为 AD 患者, 但 APOE4 基因对认知能力的影响可能贯穿一生(Flowers & Rebeck, 2020; Weissberger et al., 2018)。在轻度认知障碍阶段和临床前阶段, 可以观察到空间导航能力的损伤, 且同样表现出对 APOE4 等位基因的数量敏感性。例如, 在计算机模拟的虚拟水迷宫测试中, 患有遗忘型轻度认知障碍(amnestic mild cognitive impairment, aMCI)的个体比正常人的空间导航准确性更差(尤其在自我参照任务), 其中 APOE4 纯合子个体又比杂合子个体的表现更差, 其可能的神经机制为右侧海马的萎缩(Laczó et al., 2014), 这种 APOE4 等位基因数量的影响同样体现在真实环境的水迷宫任务中(Laczó et al., 2011)。通过令健康老年人完成记忆岛任务, 研究者发现 APOE4 基因携带者在探测试次中, 在目标所在象限花费的时间显著更短, 表现出空间记忆能力的损伤(Berteau-Pavy et al., 2007); 而在 SHQ 游戏中, 其在寻路任务中也需要经过更长路径(Coughlan et al., 2019)。同样, 在健康的成年人中, APOE4 携带者就已经表现出空间导航相关的基础认知能力的降低, 如视觉空间注意的重定向、位置记忆的保留和目标位置记忆的注意调制。具体而言, 在空间线索字幕辨别任务中, APOE 4 等位基因携带数量越多, 对无效提示线索的空间注意重定向速度越慢; 在空间工作记忆任务中, 记忆负荷越大, APOE4 基因的数量效应更加显著, APOE4 纯合子的个体保留位置记忆的能力明显下降; 而在同时需要这两种认知能力的任务中, APOE4 纯合子的个体表现出更低的正确率和更高的反应时(Greenwood et al., 2005)。值得注意的是, 在不同年龄阶段, APOE4 基因对认知能力的影响可能表现出不同的特征。例如, 在青少年期, APOE 基因对于认知能力的影响结果较为不一致, 如在情景记忆、执行功能等方面, APOE4 基因携带者反而表现更好(Mondadori et al., 2007; Rusted et al., 2013), 但在空间导航能力上, APOE4 携带者则并未在记忆岛任务中表现出对目标象限的偏好(Acevedo et al., 2010)。

从神经机制上看, 携带 APOE4 基因的健康个体在大脑某些区域受损的同时, 在另一些区域则可能出现某种功能的增强。APOE4 风险基因携带者的小部分海马区域受到明显影响(Flowers & Rebeck, 2020), 且健康个体内嗅皮层中网格细胞受损, 无法形成稳定的网格样细胞表征, 导致空间记忆表现变差; 但同时又表现出一种补偿机制, 如海马活动的增强, 以及边界细胞对误差角度的纠正作用(Hardcastle et al., 2015; Kunz et al., 2015)。这种海马激活的加强同样可以在年轻携带者的静息态和编码记忆任务过程中发现(Filippini

chinaXiv:202310.00209v1

ChinaXiv合作期刊

chinaXiv:202310.00209v1

et al., 2009)。这意味着在尚未受损的大脑中, APOE4 与增强的内侧颞叶区域的活动有关(Flowers & Rebeck, 2020)。类似地, 携带有 APOE4 基因的健康中年人群在纯路径整合任务中表现更差, 但当存在路标或边界时, 他们对空间中的线索具有更强的依赖性; 且青年群体更能够利用路标和边界进行路径整合, 体现了 RSC 以及边界细胞对路径整合能力的补偿作用(Bierbrauer et al., 2020)。这也解释了为什么 APOE4 基因携带者在 SHQ 游戏的寻路轨迹距离边界更近(Coughlan et al., 2019)。

3.4 其他候选基因

除上述主要基因外(见表 2 总结), 最新研究也发现了一些其他可能与空间导航有关的候选基因。海马被认为是空间导航脑网络的核心脑结构, 而海马体积具有高的遗传度(约 70%) (den Braber et al., 2013; Rentería et al., 2014), 已有研究发现了多个可能影响海马体积的基因。其中, MYT1L 基因(Myelin Transcription Factor 1 Like)存在于哺乳动物的神经元中, 控制着中枢神经系统的形成和发育, 其表达物是大脑特异性转录因子(Vierbuchen et al., 2010)。Kepa 等人(2017)发现, 海马中 MYT1L 基因表达的减少会导致 LTP 及突触传递相关基因的表达减少; 此外, 神经影像学的证据表明, MYT1L 基因表达与海马体积正相关, 这些与记忆相关的神经生理机制暗示了 MYT1L 基因在空间导航能力中的可能作用(Kepa et al., 2017)。同样影响海马体积的基因还有 ANKRD37 (ankyrin repeat domain 37), 其 rs1053218 基因突变会导致 ANKRD37 基因表达的过度激活, 进而导致海马体积的减少。不仅如此, 这种关系在 AD 患者中更加显著(Xu et al., 2022), 海马体积减少的遗传变异往往和 AD 患病风险的增加有关(Hibar et al., 2017), 因此, 该基因的变异可能是造成空间导航能力个体差异的重要遗传基础。近来, SHARPIN (SHANK associated RH domain interactor) 基因被发现与 AD 具有重要关联, 在日本群体中, 该基因最小等位基因频率约为 0.0002 的超罕见变异能够将 AD 患病风险增加近 6 倍(Asanomi et al., 2019), 而 rs34173062 的突变则被发现在西方群体中导致 AD 患病风险以及脑退化的增加(Soheili‐Nezhad et al., 2020)。此外, 一项全基因组关联分析的研究发现了与海马体积显著关联的位点及其所在基因(如 ASTN2、DPP4、MAST4)等, 但其遗传机制及通路有待进一步研究(Hibar et al., 2017)。这些基因为空间导航遗传基础研究提供了重要候选基因。

总结来看, 近年来空间导航遗传学研究采用的技术手段和得到的研究结果不断丰富, 但相关研究仍比较初步, 目前仅有少数几个基因与空间导航建立联系, 且其可重复性需要进一步验证, 具体影响机制也有待深入挖掘。尤其缺失整合基因、脑影像与行为学数据的通路研究成果。此外, 环境和后天学习训练等暴露因素可能在该通路中发挥关键作用, 因此, 为了更好地理解空间导航的遗传−脑−行为通路, 有必要从环境暴露组学的视角(Maitre et al., 2022), 对现有的环境暴露因素如何塑造空间导航能力进行厘清总结。

4 性别、年龄和环境暴露因素

4.1 性别差异

空间导航的性别差异在行为表现及神经机制上均得到大量研究验证。行为上, 总体表现出导航能力的显著男性优势, 该差异在一项涵盖全世界 57 个国家和地区的基于手机游戏的空间导航能力测评研究中得到证实(Coutrot et al., 2018), 在中国人群的大样本数据也显示, 男性在 11~40 岁的年龄范围内总体表现出更强的空间认知能力(Xu et al., 2023)。研究发现, 无论在有地标或是限制地标的环境中, 男性的空间导航能力要优于女性(Astur et al., 1998); 在策略使用上, 男性往往同时使用路标和几何线索, 而女性主要依靠路标线索(Sandstrom et al., 1998); 而在导航相关的场景加工中, 男性表现出更强的双侧 PPA 脑功能激活(Kong, Huang, et al., 2017); 在导航过程中进行空间表征时, 男性往往依赖基于调查的导航策略(survey strategy), 在独立于观察者的参考框架中形成空间布局的信息, 因此导航表现更加灵活, 在必要时能够抄近路; 女性更加依赖基于路线的导航(route strategy), 能够记住在何时何地做出特定的转弯, 但在某些情况下缺少一定灵活性(Boone et al., 2018; Lawton, 1994)。这可能与其导航过程中不同脑区激活有关: 男性在左侧海马有明显激活, 而女性则持续使用右侧顶叶和右侧前额叶皮层(Grön et al., 2000)。值得注意的是, 女性在空间能力上的劣势并非始终存在。研究发现, 在记忆客体位置时, 女性表现出更大的优势

ChinaXiv合作期刊

表 2　影响空间导航能力的主要遗传因素

基因	基因全称	研究对象	参考文献	主要关联
BCL-2	protooncogene B-cell lymphoma-2	动物模型	Rondi-Reig et al., (2001)	正常小鼠过表达 BCL-2 后, 齿状回体积更大、神经元更多; CA1 区的 LTP 削弱
			Hu et al., (2011)	正常小鼠的 BCL-2 抑制表达与海马细胞凋亡有关
			Wang & Han (2009)	海洛因暴露小鼠的 BCL-2 基因表达减少, 海马 CA1 和齿状回出现显著的神经元凋亡
			Wang et al., (2017)	二硫化碳暴露小鼠的 BCL-2 基因表达减少, 海马 CA1 和 CA3 区出现显著的神经元凋亡
			Long et al., (2020); Yuliani et al., (2021)	通过刺激改善记忆受损小鼠的表现后, 海马 CA1 区和锥体细胞层 BCL-2 基因的蛋白表达和 mRNA 表达明显增多, 细胞凋亡减少
			Wang et al., (2009)	增加患血管性痴呆小鼠的 BCL-2 基因表达, 海马 CA1 区凋亡细胞数量减少
			Wang et al., (2011)	增加 $A\beta_{1\text{-}40}$ 诱发的阿尔茨海默病大鼠的 BCL-2 基因表达, 能明显改善其的空间学习和记忆功能
S100B	S100 calcium-binding protein B	动物模型	Gerlai & Roder (1996)	携带大量 S100B 基因的小鼠在水迷宫表现测试更差, 具体机制为过量的 S100B 影响钙依赖的突触过程, 进而导致 LTP 的减弱及与海马相关的功能受损
			Mori et al., (2010)	过高浓度的 S100B 能加重 AD 小鼠以星形胶质细胞增多和小胶质细胞增多为特征的脑部炎症
			Nishiyama et al., (2002)	敲除 S100B 的小鼠海马 CA1 区可以观察到 LTP 显著增强
			Kleindienst et al., (2005)	脑损伤小鼠注入低浓度 S100B 后, 海马内神经发生增强, 空间导航能力增强
		人类	Simpson et al., (2010)	AD 患者的尸体中, 海马和颞叶区域 S100B mRNA 和蛋白浓度增高
			Peskind et al., (2001)	AD 患者脑脊液中, S100B 浓度更高
			Lambert et al., (2007)	S100B 基因中 rs2300403 位点与更低的认知表现有关
			Wang et al., (2021)	rs9722 位点通过改变 miRNA 的结合能力上调 S100B 表达
			Kong, Song, et al., (2017)	rs3788266 通过 S100B 蛋白水平作用于右前部 RSC 从而影响场景识别能力
APOE	Apolipoprotein E	动物模型	Riddell et al., (2008)	AOPE4 等位基因数量与小鼠大脑、脑脊液和血浆中的 APOE 蛋白水平负相关, 与患 AD 风险正相关
		人类	Castellano et al., (2011); Cruchaga et al., (2012)	AOPE4 与更低的 APOE 载脂蛋白浓度有关, 从而影响淀粉样蛋白的清除, 导致 Aβ 的产生和沉积, 增加 AD 患病风险
			Laczó et al., (2014)	APOE4 纯合子的轻度认知障碍个体右侧海马体积萎缩
			Flowers & Rebeck (2020)	携带 APOE4 风险基因的健康个体小部分海马区域受到影响
			Kunz et al., (2015)	携带 APOE4 风险基因的健康个体内嗅皮层中网格细胞受损, 但部分海马活动增强
			(Bierbrauer et al., 2020)	携带有 APOE4 风险基因的健康个体对空间中的路标或边界线索表现出更强的依赖性, 体现了 RSC 以及边界细胞对路径整合能力的补偿作用
			Hardcastle et al., (2015)	携带 APOE4 风险基因的健康个体表现出边界细胞对误差角度的纠正补偿作用

chinaXiv:202310.00209v1

ChinaXiv合作期刊

(Voyer et al., 2007); 且空间能力受生理因素影响, 在雌性激素水平较低时, 女性在空间导航任务的表现和男性一样好(Chabanne et al., 2004), 而男性的优势则与血液中更高的睾酮水平有关(Driscoll et al., 2005)。从进化的角度来讲, 范围大小假说(the range size hypothesis)认为, 为繁殖后代并最大限度的提高繁殖成功率, 男性必须覆盖更大的活动区域, 因此在进化中表现出更强的空间能力(Jones et al., 2003), 而这一假设在自由探索的空间任务中也得到了验证(Gagnon et al., 2018)。Coutrot 等人(2018)通过 SHQ 游戏发现, 不同国家存在不同程度的空间导航能力及其性别特异性差异, 其中国家 GDP 与空间导航能力呈现正相关, 并且表示性别平等程度的性别差距指数 Gender Gap Index (GGI)可以显著解释导航能力的性别差异, 表明认知能力上的性别效应可能与不同国家女性的社会地位相关(Coutrot et al., 2018)。

4.2 发展与老化

不同年龄阶段也表现出不同的空间导航能力。从发展轨迹上看, 个体小尺度的空间认知能力从幼儿时期到青少年和成人早期迅速上升, 在 21~35 岁达到顶峰后表现出平稳下降的趋势(Xu et al., 2023)。从具体能力上看, 利用空间重定向范式, 研究者发现 5.5 岁以下的儿童主要依靠环境的几何属性对物体位置进行表征; 而成人同时采用几何和非几何线索进行定位(Hermer, 1997); 此外, 老年人在路线学习、路标排序、位置学习、路径整合上的表现相比年轻成年人都要更差(Stangl et al., 2020), 表明人类的空间记忆能力随年龄增加受损。而年龄相关的导航记忆缺陷可能是由于后梭状回、海马旁回和顶叶功能的路径编码效率较低以及海马的萎缩所致(Jack et al., 1997; Moffat, 2009)。从策略上来讲, 无论是在固定起点终点的寻路任务中(依靠自我中心的导航策略), 还是在虚拟莫斯里水迷宫测验中(依靠非自我中心的导航策略), 老年被试的表现都更差, 表明他们的两种导航策略随年龄增长都有削弱(Driscoll et al., 2005; Moffat & Resnick, 2002)。电生理的结果表明, 随年龄增加海马的 LTP 诱导和维持缺陷, 以及长时程增强和长时程抑制阈值降低, 导致空间记忆减弱(Han et al., 2006)。其中, 与非自我中心的导航策略有关的任务表现降低主要与海马、海马旁回的激活较弱有关(Antonova et al., 2009); 而自我中心导航降低主要与顶叶皮层和楔前叶的功能减弱有关(Coughlan, Laczo, et al., 2018)。除此之外, 随着年龄增加, 个体偏好的导航策略也有所转变。相较于年轻人, 老年人自我报告其更多采用自我为中心的导航策略(Driscoll et al., 2005), 无法对外部环境形成良好的空间表征; 且从线索使用上, 年轻人偏好使用边界线索, 老年人则偏好路标线索(Schuck et al., 2015), 研究表明, 使用边界线索有助于在空间导航任务中的反应误差更小(Bullens et al., 2010), 这也部分解释了老年人导航能力整体更差的原因。然而, 并非所有老年人都表现出差的空间导航能力, 在群体内部同样存在较大的个体差异。表现良好的老年人在存在多种感官信息或多种可用线索的环境中, 由于多种信息的整合依然能表现出较高水平的路径整合能力(Bates & Wolbers, 2014; Ramkhalawansingh et al., 2017), 这可能是由于神经系统的补偿机制, 随年龄增长, 海马的功能降低; 但海马外区域, 如 PPA 与枕叶功能连接的增强(Ramanoël et al., 2019)、前额区域激活加强(Reynolds et al., 2019)等活动一定程度上保证了部分老年人在老年阶段也有良好的空间导航能力, 具有重要的生存意义。

4.3 环境与可塑性

除上述两种主要的差异外, 个体在一生中所接触到的环境差异一定程度上能造成更广泛的个体差异(Vermeulen et al., 2020), 其中包括文化背景、语言习惯、居住环境等社会水平的一般外部维度和后天训练、健康习惯等个体水平的特定外部维度(Liu et al., 2023)。

文化背景 文化背景构成了一个人生活的基础, 空间导航能力会受到文化背景的影响。例如, 狩猎文化下的民族拥有开阔的空间环境, 且涉及在相似、单一的环境下进行狩猎并返回住处, 因此这类民族表现出更强的空间导航能力(Berry, 1971)。受部落文化的影响, 西班牙 Barcelona 族通过大海与大山确定主方向, 这种独特的方向感体系也直接导致了空间导航的群体差异(许琴 等, 2010)。不同的文化往往也涉及不同的语言体系, 而语言差异构成了思维与认知差异(Vygotsky, 2012)。跨文化的研究表明, 不同文化背景下的语言体系塑造了不同的空间认知。个体所用的语言与空间记忆和推理发挥最佳水平的参照框架一致, 即所用于描述空间关系的语言体系不同, 个体所

chinaXiv:202310.00209v1

ChinaXiv合作期刊

chinaXiv:202310.00209v1

偏好的空间表征方式不同。使用自我中心参照体系(egocentric)的语言往往以自我为中心表征客体之间的关系(如以自身视角看, 表述猫在狗的左边), 而地心参照体系(geocentric cognitive systems)的语言则更容易形成非自我中心的空间表征(用东西南北表述空间关系) (Goeke et al., 2015; Hao et al., 2017), 拥有更好的空间能力(Haun et al., 2011), 这是由于语言所造成的编码策略不同所导致的(Lovett & Forbus, 2011)。从神经机制上看, Vukovic 和 Shtyrov (2017)首次通过 EEG 发现, 语言理解和空间表征的任务涉及共变的大脑网络活动, 证明了语言体系对空间认知的塑造作用(Vukovic & Shtyrov, 2017)。

居住环境　已知在灵长类物种中, 空间技能上的差异与营养丰富或贫乏环境下的不同进化压力有关(Newcombe, 2018)。人类群体同样表现出居住环境的“丰富”与否对空间导航能力的影响。Coutrot 等人(2020)通过 SHQ 游戏在世界范围内收集了来自 38 个国家和地区的数据, 分析发现, 在城市长大的个体比城市外长大的个体表现出更差的空间导航能力, 但在不同国家这种差异的大小不同, 比如, 美国环境差异要比罗马尼亚大 6 倍以上(Coutrot et al., 2020)。居住地周边街道网络的不规则程度可以在很大程度上解释上述差异, 即复杂和不规则的街道网络可能对生活在其中的个体提出更高的导航需求, 在一定程度上锻炼了个体的空间导航能力(Coutrot et al., 2022)。除了生活环境本身差异的影响外, 个体对周围环境的不同探索模式也会导致导航行为的个体差异。例如, 童年时期男孩往往被允许探索范围更大、更复杂的外部环境, 这些经历可能与男性在执行寻路任务时相对于女性的优势有关, 可能有助于理解在寻路策略偏好的性别差异(Lawton & Kallai, 2002)。

训练和可塑性　空间技能具有高度的可塑性, 空间思维训练是有效的、持久的且可转移的(Uttal et al., 2013)。因此, 后天的有效训练可以一定程度增强空间导航能力。Xu 等人(2023)通过游戏化的心理旋转测试, 发现个体小尺度空间认知能力的可塑性在儿童期到成年早期迅速增加, 在 16~20 岁间达到峰值并在之后的 35 岁前仍保持较高可塑性(Xu et al., 2023)。就具体能力而言, 在儿童期, 父母对孩子进行空间图形的教育经历, 有利于帮助他们理解并形成空间图形表征(Szechter & Liben, 2004); 而父母对儿童空间语言的输入则能影响儿童空间语言的形成, 且表现出更多空间语言的孩子在以后的空间问题解决任务中有更好的表现(Pruden et al., 2011)。此外, 早期的地图训练能够促进儿童的空间认知, 有助于认知地图的形成(Uttal, 2000)。北欧国家在空间导航上的普遍卓越表现也可能与其独特的地图训练(“定向越野”运动)有关(Coutrot et al., 2018)。除早期训练, 成人期的地图训练也能够促进空间导航能力, 例如, 职业伦敦出租车司机需要基于地图对整个伦敦市区的点和路、重要路标、道路名称、街道网络等进行深入的层级学习(Griesbauer et al., 2022), 表现出极强的导航能力, 且在学习新路线方面也比非出租车司机表现得更好(Woollett & Maguire, 2009)。脑影像结果表明, 相比于普通人和公交车司机, 出租车司机都表现出海马后侧灰质密度增加, 海马前侧灰质密度降低(Maguire et al., 2006), 且在学习过程中, 后海马灰质体积随着经验的增长而增加(Woollett & Maguire, 2011)。除此之外, 单纯驾驶经验本身也会比被动接受空间知识更加能塑造导航能力(Sandamas & Foreman, 2015)。而一般性的学业教育水平也与导航能力呈现正相关(Coutrot et al., 2018)。

导航辅助设备使用　随着科技的发展, GPS 导航设备或软件被广泛使用。但对外界辅助设备的依赖似乎在一定程度上阻碍了个体主动的导航思考与训练(McKinlay, 2016)。研究表明, 过渡依赖 GPS 损害了个体对空间知识的学习和获取能力(Hejtmánek et al., 2018; Ruginski et al., 2019)、空间记忆能力(Gardony et al., 2013), 并且与习惯性进行路线学习有关(Dahmani & Bohbot, 2020)。这种导航能力的退化可能会对个体的独立性、自主性和生活质量产生进一步影响。然而, 这并非科技发展进步的初衷, 因此, 一些研究试图进一步探索如何改进导航系统从而解除对导航能力的消极影响。例如, Wunderlich 和 Gramann (2019)发现, 在听觉导航指令中增加地标知识能克服空间能力的降低(Wunderlich & Gramann, 2019), 带来空间知识获取能力的提高(Wunderlich et al., 2020); 且当地标知识与个人相关时, 同样能带来空间学习和记忆的提升(Gramann et al., 2017)。

生活风格和健康状态　饮食习惯(Jacka et al., 2015)、睡眠(Marshall & Born, 2007)、运动(Firth

ChinaXiv合作期刊

et al., 2018)、抽烟和酒精使用(Dobric et al., 2022; Gomez et al., 2015)等均能影响海马体积。而海马是形成空间记忆、认知地图等的重要大脑区域，因此，不良的健康状态可能会削弱个体的空间导航能力。从功能上讲，积极自主的运动能增加海马进行空间位置编码的信息量，提高编码质量和稳定性(Rechavi et al., 2022)。此外，一些精神或身体疾病，如病理性焦虑、抑郁、自闭症、创伤后应激障碍等，也可能对导航能力产生影响，这与海马的功能改变和海马体积减少有关(Bremner et al., 2007; Herrero et al., 2006; Sheline et al., 2002; Smith, 2015)。

总结来看，现有研究已从较为多样化的视角考察了与空间导航能力相关的宏观环境因素，在一定程度上揭示了随时间和空间变化的环境暴露对个体空间导航能力的影响和塑造(表 3)。除性别和年龄的影响外，对环境与可塑性的相关研究大多从表层揭示了其与空间导航能力的相关关系，尚缺乏对其在空间导航的遗传−脑−行为通路中作用机制的深入研究。

5 总结和展望

综上，空间导航涉及多种认知过程，不同认知成分表现出空间导航能力不同侧面的显著个体差异性。本文综述了关于空间导航个体差异影响因素的最新研究，对导航能力个体差异的多层次形成机制形成总结。

我们发现，现有研究从多个层面揭示了一些可能影响空间导航能力的关键遗传和环境因素和相关作用机制。但仍存在一些亟待解决的问题。首先，目前已发现的少数几个基因不可能支撑和维持复杂的空间导航功能，在未来研究中需要进一步挖掘和探索；其次，近年来研究者开始探索基因、脑和空间导航之间的重要关联，现有研究仍非常初步，尚未建立空间导航的基因−脑−行为通路；空间导航能力容易受到地理和人文环境因素影响，具有极大的可塑性，目前有关环境因素作用机制的研究仍显单薄，更缺乏有关环境因素在空间导航的基因−脑−行为通路中的作用的研究。

基于分子心理学(Molecular Psychology)前沿研究思路和方法(Canli, 2015)，本文提出了关于空间导航个体差异的遗传/环境−脑网络−行为通路研究框架(图 1)，即通过整合分析不同个体的遗传、早期生活经历和环境因素、大脑结构和功能、认知与行为等多方面的数据，考察不同关键遗传和环境因素如何影响空间导航脑功能网络的发展

表 3 影响空间导航能力的其他重要因素

其他影响因素	主要参考文献	重要关联
性别	Coutrot et al., (2018); Boone et al., (2018); Voyer et al., (2007);	在总体能力、导航策略使用、线索利用方面等均存在差异
年龄	Stangl et al., (2020)	老年人表现出全方位的空间导航能力减弱
文化背景	Berry (1971)	狩猎文化下的民族拥有更开阔的环境与探索需求，表现出更强的导航能力
语言习惯	Goeke et al., (2015); Hao et al., (2017)	地心参照体系的语言表述更有利于空间能力
居住环境	Coutrot et al., (2022)	街道网络复杂度更高的成长环境与更高的空间导航能力有关
童年探索经验	Lawton & Kallai (2002)	早期拥有更多探索经验的个体在成年后导航表现更好
父母教育	Szechter & Liben (2004); Pruden et al., (2011)	父母的空间图形教育与空间语言教育分别促进空间图形表征能力与空间语言形成
地图训练	Uttal (2000); Griesbauer et al., (2022)	有助于认知地图的形成
导航软件依赖	Dahmani & Bohbot (2020); Hejtmánek et al., (2018); Ruginski et al., (2019)	过渡依赖 GPS 损害个体对空间知识的学习和获取能力、空间记忆能力，带来习惯性路线学习
健康状态	Dobric et al., (2022); Firth et al., (2018); Jacka et al., (2015); Marshall & Born (2007)	良好的健康状况可能通过影响海马进而影响空间导航能力
疾病	Bremner et al., (2007); Herrero et al., (2006); Sheline et al., (2002); Smith (2015)	病理性焦虑、抑郁、自闭症、创伤后应激障碍等可能通过影响海马进而影响空间导航能力

chinaXiv:202310.00209v1

ChinaXiv合作期刊

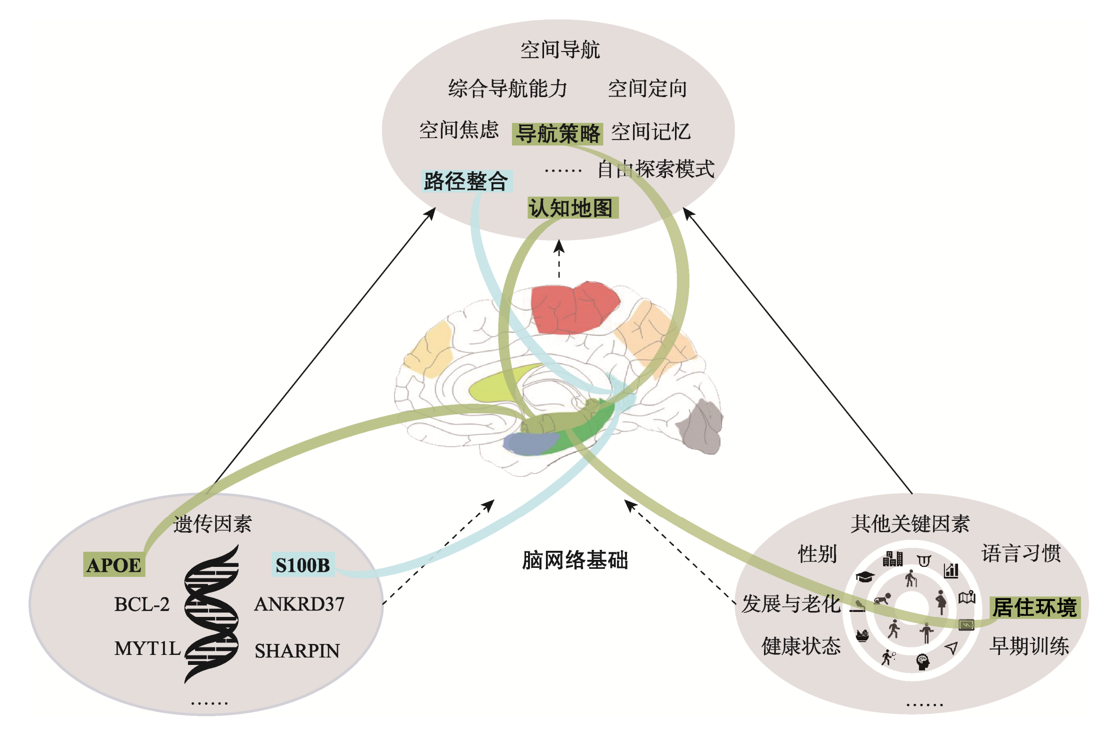


图 1　空间导航的遗传/环境−脑网络−行为通路。图中标识出了三条可能的影响通路, 即 S100B−压后皮层−路径整合、APOE−海马−认知地图、居住环境−海马−导航策略。

和老化, 而导航脑网络的功能完整性又是如何影响个体在不同导航活动中的行为表现的。如: S100B 基因如何通过调控空间导航脑网络的核心节点脑区压后皮层的神经活动, 导致个体在导航行为上的个体差异? APOE 基因如何通过改变海马的结构和功能, 影响了个体在认知地图相关任务中的行为表现? 住所周边街道的复杂程度如何调节了海马的发育, 进而导致了个体在导航策略和导航能力上的不同? 通过多个层次的分析, 一方面, 可以进一步验证这些关键遗传和环境因素对空间导航个体差异的影响, 并阐明相关作用机制; 更重要的是, 可以挖掘出更多的空间导航能力的影响因素, 更全面地厘清导航个体差异的多层次形成机制。基于此, 我们对未来方向做以下三点展望。

第一, 全基因组关联分析(Genome-wide association study, GWAS)全面揭示影响空间导航的关键遗传变异。现有的影响空间导航的遗传因素往往从动物模型研究中发现, 进而在人类当中进行验证并发展, 且目前仅有少数几个基因与空间导航建立了稳定关联。然而, 如果没有其他大量基因的参与, 这些基因本身不可能创建和维护复杂的空间导航脑网络。随着遗传学方法和心理测量技术的发展, 未来研究可以通过构建空间导航遗传学大样本数据库, 结合 GWAS 方法, 在人类基因组中寻找更多与空间导航表型相关的显著遗传变异。在此基础上, 可以采用多基因分数(polygenic score 或 polygenic risk score)、遗传相关(genetic correlation)、富集分析(enrichment analysis)等生物信息学方法(Wray et al., 2021), 进一步探究遗传因素调控空间导航能力的关键通路和与 AD 等相关脑疾病之间的遗传重叠(genetic overlap)。

第二, 基因与环境交互(gene-environment interaction)研究揭示遗传、环境、认知与行为三者之间的复杂通路。遗传与环境共同塑造个体, 因此, 在通过大量研究单独探索出可能的影响因素后, 进一步探索遗传和环境的交互作用尤为重要。近年来, 对 APOE 基因的研究便体现了这种整合的思路。研究发现, APOE4 基因在不同种族、性别、年龄、饮食习惯、地理位置等方面表现出患 AD 风险的差异性(Coughlan, Coutrot, et al., 2018; Neu et al., 2017; Zhang et al., 2022)。因此,

chinaXiv:202310.00209v1

ChinaXiv合作期刊

就空间导航能力而言，未来研究可以通过同时获取大量个体的遗传、环境及空间导航数据，进一步分析基因在不同环境下对导航能力的影响。尽管大规模获取导航能力的数据较为困难，且缺乏统一的测量方式，但SHQ游戏和GPS轨迹为我们提供了新的思路，其中SHQ在应用商店上架，使得收集世界范围内的用户数据成为可能，且个体在游戏中的表现能反映其真实的空间导航能力(Coutrot et al., 2019); GPS轨迹则能够反映真实环境下个体的行为和认知表现，通过对轨迹指标的提取，可以探究人们在导航过程中的心理模型，进而反映出导航能力在不同侧面及整体上的个体差异(Bongiorno et al., 2021)。通过这种方式，也可以进一步帮助我们了解空间导航能力在AD早期的关键特征，以及潜在的环境因素如何影响个体空间能力，不仅有助于制定新的认知改善策略，还为未来AD的早期诊断和预防提供重要数据。

第三，脑影像遗传学(Brain Imaging Genetics, BIG)探索空间导航个体差异的神经遗传机制。目前关于空间导航的遗传−脑−行为通路的研究非常有限，脑影像遗传学将遗传、脑影像、认知与行为关联起来，有助于帮助我们深入理解空间导航个体差异的形成机制。空间导航是一个复杂的认知过程，认知神经科学研究建立了空间导航与海马、内嗅皮层、旁海马回、压后皮层、内侧前额叶等多个脑区的密切关联(Baumann & Mattingley, 2021; Peer et al., 2021)，并试图从多个脑区交互的角度，建立空间导航的脑网络基础(Kong, Wang, et al., 2017; 孔祥祯 等, 2023; Weisberg & Ekstrom, 2021)。在未来的研究中，一方面，建立不同模态脑影像指标与空间导航能力之间的稳定关联，为大规模空间导航脑影像遗传学研究奠定指标基础(Ekstrom et al., 2017; Kong, Wang, et al., 2017); 同时，通过国际多中心合作(如ENIGMA)并结合队列数据库(如UK Biobank)，将空间导航相关影像指标与全基因组、基因表达等多模态遗传信息进行关联分析(Kong et al., 2020)，全面揭示影响空间导航脑网络的关键基因和遗传机制。在此基础上，进一步确定基因、环境及其相互作用对空间导航脑网络和相关行为的影响，不仅有助于理解导航功能发展的生物学机制，而且有助于制定新的认知改善策略以及预防和治疗相关神经性疾病。

参考文献

郝鑫, 袁忠萍, 林淑婷, 沈婷. (2022). 边界促进空间导航的认知神经机制. *心理科学进展*, *30*(7), 1496−1510.

孔祥祯, 张凤翔, 蒲艺. (2023). 空间导航的脑网络基础和调控机制. *心理科学进展*, *31*(3), 330−337.

王欣, 武文博, 李竹, 王涛, 张鑫, 青钊, 张冰. (2018). 网格细胞的电生理及脑功能成像研究进展. *磁共振成像*, *9*(5), 381−385.

许琴, 罗宇, 刘嘉. (2010). 方向感的加工机制及影响因素. *心理科学进展*, *18*(8), 1208−1221.

张家鑫, 海拉干, 李会杰. (2019). 空间导航的测量及其在认知老化中的应用. *心理科学进展*, *27*(12), 2019−2033.

Acevedo, S. F., Piper, B. J., Craytor, M. J., Benice, T. S., & Raber, J. (2010). Apolipoprotein E4 and sex affect neurobehavioral performance in primary school children. *Pediatric Research*, *67*(3), 293−299.

Antonova, E., Parslow, D., Brammer, M., Dawson, G., Jackson, S., & Morris, R. (2009). Age-related neural activity during allocentric spatial memory. *Memory*, *17*(2), 125−143.

Asanomi, Y., Shigemizu, D., Miyashita, A., Mitsumori, R., Mori, T., Hara, N., ... Ozaki, K. (2019). A rare functional variant of SHARPIN attenuates the inflammatory response and associates with increased risk of late-onset Alzheimer's disease. *Molecular Medicine*, *25*(1), 1−9.

Astur, R. S., Ortiz, M. L., & Sutherland, R. J. (1998). A characterization of performance by men and women in a virtual Morris water task: A large and reliable sex difference. *Behavioural Brain Research*, *93*(1-2), 185−190.

Auger, S. D., Mullally, S. L., & Maguire, E. A. (2012). Retrosplenial cortex codes for permanent landmarks. *Plos One, 7*(8), e43620.

Bates, S. L., & Wolbers, T. (2014). How cognitive aging affects multisensory integration of navigational cues. *Neurobiology of Aging*, *35*(12), 2761−2769.

Baumann, O., & Mattingley, J. B. (2021). Extrahippocampal contributions to spatial navigation in humans: A review of the neuroimaging evidence. *Hippocampus, 31*(7), 640−657.

Barrash, J. (1994). Age‐related decline in route learning ability. *Developmental Neuropsychology*, *10*(3), 189−201.

Belloy, M. E., Napolioni, V., & Greicius, M. D. (2019). A quarter century of APOE and Alzheimer's disease: Progress to date and the path forward. *Neuron*, *101*(5), 820−838.

Berry, J. W. (1971). Ecological and cultural factors in spatial perceptual development. *Canadian Journal of Behavioural Science/Revue Canadienne Des Sciences du Comportement*, *3*(4), 324−336.

Berteau-Pavy, F., Park, B., & Raber, J. (2007). Effects of sex

chinaXiv:202310.00209v1

ChinaXiv合作期刊

chinaXiv:202310.00209v1

and APOE ε4 on object recognition and spatial navigation in the elderly. *Neuroscience*, *147*(1), 6−17.

Bierbrauer, A., Kunz, L., Gomes, C. A., Luhmann, M., Deuker, L., Getzmann, S., ... Fernandez-Alvarez, M. (2020). Unmasking selective path integration deficits in Alzheimer’s disease risk carriers. *Science Advances*, *6*(35), eaba1394.

Blanchette, C. -A., Kurdi, V., Fouquet, C., Schachar, R., Boivin, M., Hastings, P., ... Bohbot, V. D. (2020). Opposing effects of cortisol on learning and memory in children using spatial versus response-dependent navigation strategies. *Neurobiology of Learning and Memory*, *169*, 107172.

Bongiorno, C., Zhou, Y., Kryven, M., Theurel, D., Rizzo, A., Santi, P., Tenenbaum, J., & Ratti, C. (2021). Vector-based pedestrian navigation in cities. *Nature Computational Science*, *1*(10), 678−685.

Boomsma, D., Busjahn, A., & Peltonen, L. (2002). Classical twin studies and beyond. *Nature Reviews Genetics*, *3*(11), 872−882.

Boone, A. P., Gong, X., & Hegarty, M. (2018). Sex differences in navigation strategy and efficiency. *Memory & Cognition*, *46*(6), 909−922.

Bratko, D. (1996). Twin study of verbal and spatial abilities. *Personality and Individual Differences*, *21*(4), 621−624.

Bremner, J. D., Elzinga, B., Schmahl, C., & Vermetten, E. (2007). Structural and functional plasticity of the human brain in posttraumatic stress disorder. *Progress in Brain Research*, *167*, 171−186.

Brunec, I. K., Nantais, M. M., Sutton, J. E., Epstein, R. A., & Newcombe, N. S. (2023). Exploration patterns shape cognitive map learning. *Cognition*, *233*, 105360.

Bullens, J., Nardini, M., Doeller, C. F., Braddick, O., Postma, A., & Burgess, N. (2010). The role of landmarks and boundaries in the development of spatial memory. *Developmental Science*, *13*(1), 170−180.

Canli, T. (2015). *The Oxford handbook of molecular psychology*. New York, Oxford University Press.

Castellano, J. M., Kim, J., Stewart, F. R., Jiang, H., DeMattos, R. B., Patterson, B. W., ... Cruchaga, C. (2011). Human apoE isoforms differentially regulate brain amyloid-β peptide clearance. *Science Translational Medicine*, *3*(89), 89ra57−89ra57.

Chabanne, V., Peruch, P., & Thinus-Blanc, C. (2004). Sex differences and women's hormonal cycle effects on spatial performance in a virtual environment navigation task. *Cahiers De Psychologie Cognitive-Current Psychology of Cognition*, *22*(3), 351−375.

Chrastil, E. R., Sherrill, K. R., Aselcioglu, I., Hasselmo, M. E., & Stern, C. E. (2017). Individual differences in human path integration abilities correlate with gray matter volume in retrosplenial cortex, hippocampus, and medial prefrontal cortex. *Eneuro*, *4*(2).

Chrastil, E. R., Sherrill, K. R., Hasselmo, M. E., & Stern, C. E. (2016). Which way and how far? Tracking of translation and rotation information for human path integration. *Human Brain Mapping*, *37*(10), 3636−3655.

Cogné, M., Taillade, M., N’Kaoua, B., Tarruella, A., Klinger, E., Larrue, F., … Sorita, E. (2017). The contribution of virtual reality to the diagnosis of spatial navigation disorders and to the study of the role of navigational aids: A systematic literature review. *Annals of physical and rehabilitation medicine*, *60*(3), 164−176.

Condon, D. M., Wilt, J., Cohen, C. A., Revelle, W., Hegarty, M., & Uttal, D. H. (2015). Sense of direction: General factor saturation and associations with the Big-Five traits. *Personality and Individual Differences*, *86*, 38−43.

Coughlan, G., Coutrot, A., Khondoker, M., Minihane, A., Spiers, H., & Hornberger, M. (2018). Impact of sex and APOE status on spatial navigation in pre-symptomatic Alzheimer’s disease. *Biorxiv*, 287722.

Coughlan, G., Coutrot, A., Khondoker, M., Minihane, A. -M., Spiers, H., & Hornberger, M. (2019). Toward personalized cognitive diagnostics of at-genetic-risk Alzheimer’s disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *116*(19), 9285−9292.

Coughlan, G., Laczó, J., Hort, J., Minihane, A. M., & Hornberger, M. (2018). Spatial navigation deficits - overlooked cognitive marker for preclinical Alzheimer disease? *Nature Reviews Neurology*, *14*(8), 496−506. https://doi.org/10.1038/s41582-018-0031-x

Coutrot, A., Manley, E., Goodroe, S., Gahnstrom, C., Filomena, G., Yesiltepe, D., … Spiers, H. J. (2022). Entropy of city street networks linked to future spatial navigation ability. *Nature*, *604*(7904), 104−110. https://doi.org/10.1038/s41586-022-04486-7

Coutrot, A., Manley, E., Yesiltepe, D., Dalton, R., Wiener, J., Hölscher, C., Hornberger, M., & Spiers, H. (2020). Cities have a negative impact on navigation ability: Evidence from 38 countries. *Biorxiv*.

Coutrot, A., Schmidt, S., Coutrot, L., Pittman, J., Hong, L., Wiener, J. M., … Spiers, H. J. (2019). Virtual navigation tested on a mobile app is predictive of real-world wayfinding navigation performance. *PloS One*, *14*(3), e0213272.

Coutrot, A., Silva, R., Manley, E., de Cothi, W., Sami, S., Bohbot, V. D., … Hornberger, M. (2018). Global determinants of navigation ability. *Current Biology*, *28*(17), 2861−2866.e2864.

Cruchaga, C., Kauwe, J. S., Nowotny, P., Bales, K.,

ChinaXiv合作期刊

Pickering, E. H., Mayo, K., … Fagan, A. M. (2012). Cerebrospinal fluid APOE levels: An endophenotype for genetic studies for Alzheimer's disease. *Human Molecular Genetics*, *21*(20), 4558−4571.

Dahmani, L., & Bohbot, V. D. (2020). Habitual use of GPS negatively impacts spatial memory during self-guided navigation. *Scientific Reports*, *10*(1), 1−14.

DeFries, J. C., Johnson, R. C., Kuse, A., McClearn, G., Polovina, J., Vandenberg, S., & Wilson, J. (1979). Familial resemblance for specific cognitive abilities. *Behavior Genetics*, *9*(1), 23−43.

den Braber, A., Bohlken, M. M., Brouwer, R. M., van't Ent, D., Kanai, R., Kahn, R. S., … Boomsma, D. I. (2013). Heritability of subcortical brain measures: A perspective for future genome-wide association studies. *Neuroimage*, *83*, 98−102.

Dobric, A., de Luca, S. N., Seow, H. J., Wang, H., Brassington, K., Chan, S. M., ... Selemidis, S. (2022). Cigarette smoke exposure induces neurocognitive impairments and neuropathological changes in the hippocampus. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, *15*, 893083.

Doeller, C. F., King, J. A., & Burgess, N. (2008). Parallel striatal and hippocampal systems for landmarks and boundaries in spatial memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *105*(15), 5915−5920.

Driscoll, I., Hamilton, D. A., Yeo, R. A., Brooks, W. M., & Sutherland, R. J. (2005). Virtual navigation in humans: The impact of age, sex, and hormones on place learning. *Hormones and Behavior*, *47*(3), 326−335.

Ekstrom, A. D., Huffman, D. J., & Starrett, M. (2017). Interacting networks of brain regions underlie human spatial navigation: A review and novel synthesis of the literature. *Journal of Neurophysiology*, *118*(6), 3328−3344.

Ekstrom, A. D., Kahana, M. J., Caplan, J. B., Fields, T. A., Isham, E. A., Newman, E. L., & Fried, I. (2003). Cellular networks underlying human spatial navigation. *Nature*, *425*(6954), 184−188.

Epstein, R. A., Patai, E. Z., Julian, J. B., & Spiers, H. J. (2017). The cognitive map in humans: Spatial navigation and beyond. *Nature Neuroscience*, *20*(11), 1504−1513.

Filippini, N., MacIntosh, B. J., Hough, M. G., Goodwin, G. M., Frisoni, G. B., Smith, S. M., … Mackay, C. E. (2009). Distinct patterns of brain activity in young carriers of the APOE-ε4 allele. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *106*(17), 7209−7214.

Firth, J., Stubbs, B., Vancampfort, D., Schuch, F., Lagopoulos, J., Rosenbaum, S., & Ward, P. B. (2018). Effect of aerobic exercise on hippocampal volume in humans: A systematic review and meta-analysis. *Neuroimage*, *166*, 230−238.

Flowers, S. A., & Rebeck, G. W. (2020). APOE in the normal brain. *Neurobiology of Disease*, *136*, 104724.

Fu, H., Rodriguez, G. A., Herman, M., Emrani, S., Nahmani, E., Barrett, G., ... Duff, K. E. (2017). Tau pathology induces excitatory neuron loss, grid cell dysfunction, and spatial memory deficits reminiscent of early Alzheimer's disease. *Neuron*, *93*(3), 533−541.e535.

Iaria, G., Petrides, M., Dagher, A., Pike, B., & Bohbot, V. D. (2003). Cognitive strategies dependent on the hippocampus and caudate nucleus in human navigation: variability and change with practice. *Journal of Neuroscience*, *23*(13), 5945−5952.

Gagnon, K. T., Thomas, B. J., Munion, A., Creem-Regehr, S. H., Cashdan, E. A., & Stefanucci, J. K. (2018). Not all those who wander are lost: Spatial exploration patterns and their relationship to gender and spatial memory. *Cognition*, *180*, 108−117.

Gardony, A. L., Brunyé, T. T., Mahoney, C. R., & Taylor, H. A. (2013). How navigational aids impair spatial memory: Evidence for divided attention. *Spatial Cognition & Computation*, *13*(4), 319−350.

Genin, E., Hannequin, D., Wallon, D., Sleegers, K., Hiltunen, M., Combarros, O., ... Berr, C. (2011). APOE and Alzheimer disease: A major gene with semi-dominant inheritance. *Molecular Psychiatry*, *16*(9), 903−907.

Gerlai, R., & Roder, J. (1996). Spatial and nonspatial learning in mice: Effects of S100β overexpression and age. *Neurobiology of Learning and Memory*, *66*(2), 143−154.

Ghosh, A., Puthusseryppady, V., Chan, D., Mascolo, C., & Hornberger, M. (2022). Machine learning detects altered spatial navigation features in outdoor behaviour of Alzheimer's disease patients. *Scientific Reports*, *12*(1), 1−13.

Goeke, C., Kornpetpanee, S., Köster, M., Fernández-Revelles, A. B., Gramann, K., & König, P. (2015). Cultural background shapes spatial reference frame proclivity. *Scientific Reports*, *5*(1), 1−13.

Gomez, R., Schneider Jr, R., Quinteros, D., Santos, C. F., Bandiera, S., Thiesen, F. V., … Wieczorek, M. G. (2015). Effect of alcohol and tobacco smoke on long-term memory and cell proliferation in the hippocampus of rats. *Nicotine & Tobacco Research*, *17*(12), 1442−1448.

Gramann, K., Hoepner, P., & Karrer-Gauss, K. (2017). Modified navigation instructions for spatial navigation assistance systems lead to incidental spatial learning. *Frontiers in Psychology*, *8*, 193.

Greenwood, P., Lambert, C., Sunderland, T., & Parasuraman, R. (2005). Effects of apolipoprotein E genotype on spatial

chinaXiv:202310.00209v1

ChinaXiv合作期刊

chinaXiv:202310.00209v1

attention, working memory, and their interaction in healthy, middle-aged adults: Results from the National Institute of Mental Health's BIOCARD study. *Neuropsychology*, *19*(2), 199−211.

Griesbauer, E. M., Manley, E., Wiener, J. M., & Spiers, H. J. (2022). London taxi drivers: A review of neurocognitive studies and an exploration of how they build their cognitive map of London. *Hippocampus*, *32*(1), 3−20.

Grön, G., Wunderlich, A. P., Spitzer, M., Tomczak, R., & Riepe, M. W. (2000). Brain activation during human navigation: Gender-different neural networks as substrate of performance. *Nature neuroscience*, *3*(4), 404−408.

Grzeschik, R., Conroy-Dalton, R., Innes, A., Shanker, S., & Wiener, J. M. (2019). The contribution of visual attention and declining verbal memory abilities to age-related route learning deficits. *Cognition*, *187*, 50−61.

Hafting, T., Fyhn, M., Molden, S., Moser, M. -B., & Moser, E. I. (2005). Microstructure of a spatial map in the entorhinal cortex. *Nature*, *436*(7052), 801−806.

Han, M., Schottler, F., Lei, D., Dong, E. Y., Bryan, A., & Bao, J. (2006). Bcl-2 over-expression fails to prevent age-related loss of calretinin positive neurons in the mouse dentate gyrus. *Molecular Neurodegeneration*, *1*(1), 1−9.

Hao, X., Huang, Y., Song, Y., Kong, X., & Liu, J. (2017). Experience with the cardinal coordinate system contributes to the precision of cognitive maps. *Frontiers in Psychology*, *8*, 1166.

Hardcastle, K., Ganguli, S., & Giocomo, L. M. (2015). Environmental boundaries as an error correction mechanism for grid cells. *Neuron*, *86*(3), 827−839.

Hartley, T., Maguire, E. A., Spiers, H. J., & Burgess, N. (2003). The well-worn route and the path less traveled: Distinct neural bases of route following and wayfinding in humans. *Neuron*, *37*(5), 877−888.

Haun, D. B., Rapold, C. J., Janzen, G., & Levinson, S. C. (2011). Plasticity of human spatial cognition: Spatial language and cognition covary across cultures. *Cognition*, *119*(1), 70−80.

He, Q., Han, A. T., Churaman, T. A., & Brown, T. I. (2021). The role of working memory capacity in spatial learning depends on spatial information integration difficulty in the environment. *Journal of Experimental Psychology: General*, *150*(4), 666−685.

He, Q., McNamara, T. P., & Brown, T. I. (2019). Manipulating the visibility of barriers to improve spatial navigation efficiency and cognitive mapping. *Scientific Reports*, *9*(1), 1−12.

Hegarty, M., Richardson, A. E., Montello, D. R., Lovelace, K., & Subbiah, I. (2002). Development of a self-report measure of environmental spatial ability. *Intelligence*, *30*(5), 425−447.

Hegarty, M., & Waller, D. A. (2005). *Individual differences in spatial abilities*. Cambridge, Cambridge University Press.

Hejtmánek, L., Oravcová, I., Motýl, J., Horáček, J., & Fajnerová, I. (2018). Spatial knowledge impairment after GPS guided navigation: Eye-tracking study in a virtual town. *International Journal of Human-Computer Studies*, *116*, 15−24.

Hermer, L. (1997). Internally coherent spatial memories in a mammal. *Neuroreport*, *8*(7), 1743−1747.

Hermer, L., & Spelke, E. S. (1994). A geometric process for spatial reorientation in young children. *Nature*, *370*(6484), 57−59.

Herrero, A. I., Sandi, C., & Venero, C. (2006). Individual differences in anxiety trait are related to spatial learning abilities and hippocampal expression of mineralocorticoid receptors. *Neurobiology of Learning and Memory*, *86*(2), 150−159.

Hibar, D. P., Adams, H. H., Jahanshad, N., Chauhan, G., Stein, J. L., Hofer, E., … Ikram, M. K. (2017). Novel genetic loci associated with hippocampal volume. *Nature Communications*, *8*(1), 1−12.

Hsiao, C. -J., Lin, C. -L., Lin, T. -Y., Wang, S. -E., & Wu, C. -H. (2016). Imidacloprid toxicity impairs spatial memory of echolocation bats through neural apoptosis in hippocampal CA1 and medial entorhinal cortex areas. *Neuroreport*, *27*(6), 462−468.

Hu, R., Zheng, L., Zhang, T., Gao, G., Cui, Y., Cheng, Z., … Hong, F. (2011). Molecular mechanism of hippocampal apoptosis of mice following exposure to titanium dioxide nanoparticles. *Journal of Hazardous Materials*, *191*(1-3), 32−40.

Iglói, K., Doeller, C. F., Berthoz, A., Rondi-Reig, L., & Burgess, N. (2010). Lateralized human hippocampal activity predicts navigation based on sequence or place memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *107*(32), 14466−14471.

Iglói, K., Doeller, C. F., Paradis, A. -L., Benchenane, K., Berthoz, A., Burgess, N., & Rondi-Reig, L. (2015). Interaction between hippocampus and cerebellum crus I in sequence-based but not place-based navigation. *Cerebral Cortex*, *25*(11), 4146−4154.

Jack, C. R., Petersen, R. C., Xu, Y. C., Waring, S. C., O'Brien, P. C., Tangalos, E. G., … Kokmen, E. (1997). Medial temporal atrophy on MRI in normal aging and very mild Alzheimer's disease. *Neurology*, *49*(3), 786−794.

Jacka, F. N., Cherbuin, N., Anstey, K. J., Sachdev, P., & Butterworth, P. (2015). Western diet is associated with a

ChinaXiv合作期刊

smaller hippocampus: A longitudinal investigation. *BMC Medicine*, *13*(1), 1−8.

Jones, C. M., Braithwaite, V. A., & Healy, S. D. (2003). The evolution of sex differences in spatial ability. *Behavioral Neuroscience*, *117*(3), 403−411.

Kepa, A., Martinez Medina, L., Erk, S., Srivastava, D. P., Fernandes, A., Toro, R., … Degenhardt, F. (2017). Associations of the intellectual disability gene MYT1L with helix-loop-helix gene expression, hippocampus volume and hippocampus activation during memory retrieval. *Neuropsychopharmacology*, *42*(13), 2516−2526.

Kleindienst, A., McGinn, M. J., Harvey, H. B., Colello, R. J., Hamm, R. J., & Bullock, M. R. (2005). Enhanced hippocampal neurogenesis by intraventricular S100B infusion is associated with improved cognitive recovery after traumatic brain injury. *Journal of Neurotrauma*, *22*(6), 645−655.

Kong, X. -Z., Huang, Y., Hao, X., Hu, S., & Liu, J. (2017). Sex-linked association between cortical scene selectivity and navigational ability. *Neuroimage*, *158*, 397−405.

Kong, X. -Z., Pu, Y., Wang, X., Xu, S., Hao, X., Zhen, Z., & Liu, J. (2017). Intrinsic hippocampal-caudate interaction correlates with human navigation. *Biorxiv*, 116129.

Kong, X. -Z., Song, Y., Zhen, Z., & Liu, J. (2017). Genetic variation in S100B modulates neural processing of visual scenes in Han Chinese. *Cerebral Cortex*, *27*(2), 1326−1336.

Kong, X. -Z., Tzourio-Mazoyer, N., Joliot, M., Fedorenko, E., Liu, J., Fisher, S. E., & Francks, C. (2020). Gene expression correlates of the cortical network underlying sentence processing. *Neurobiology of Language*, *1*(1), 77−103.

Kong, X. Z., Wang, X., Pu, Y., Huang, L. J., Hao, X., Zhen, Z. L., & Liu, J. (2017). Human navigation network: the intrinsic functional organization and behavioral relevance. *Brain Structure & Function*, *222*(2), 749−764. https://doi.org/10.1007/s00429-016-1243-8

Kozhevnikov, M., Motes, M. A., Rasch, B., & Blajenkova, O. (2006). Perspective-taking vs. mental rotation transformations and how they predict spatial navigation performance. *Applied Cognitive Psychology*, *20*(3), 397− 417.

Kraemer, D. J., Schinazi, V. R., Cawkwell, P. B., Tekriwal, A., Epstein, R. A., & Thompson-Schill, S. L. (2017). Verbalizing, visualizing, and navigating: The effect of strategies on encoding a large-scale virtual environment. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, *43*(4), 611−621.

Kuhn, H. G., Biebl, M., Wilhelm, D., Li, M., Friedlander, R. M., & Winkler, J. (2005). Increased generation of granule cells in adult Bcl-2-overexpressing mice: A role for cell death during continued hippocampal neurogenesis. *European Journal of Neuroscience*, *22*(8), 1907−1915.

Kunz, L., Schröder, T. N., Lee, H., Montag, C., Lachmann, B., Sariyska, R., … Messing-Floeter, P. C. (2015). Reduced grid-cell-like representations in adults at genetic risk for Alzheimer's disease. *Science*, *350*(6259), 430−433.

Laczó, J., Andel, R., Vlček, K., Macoška, V., Vyhnálek, M., Tolar, M., Bojar, M., & Hort, J. (2011). Spatial navigation and APOE in amnestic mild cognitive impairment. *Neurodegenerative diseases*, *8*(4), 169−177.

Laczó, J., Andel, R., Vyhnalek, M., Vlcek, K., Nedelska, Z., Matoska, V., … Hort, J. (2014). APOE and spatial navigation in amnestic MCI: Results from a computer-based test. *Neuropsychology*, *28*(5), 676−684.

Lambert, J., Ferreira, S., Gussekloo, J., Christiansen, L., Brysbaert, G., Slagboom, E., … DeKosky, S. (2007). Evidence for the association of the S100β gene with low cognitive performance and dementia in the elderly. *Molecular Psychiatry*, *12*(9), 870−880.

Lawton, C. A. (1994). Gender differences in way-finding strategies: Relationship to spatial ability and spatial anxiety. *Sex Roles*, *30*(11), 765−779.

Lawton, C. A., & Kallai, J. (2002). Gender differences in wayfinding strategies and anxiety about wayfinding: A cross-cultural comparison. *Sex Roles*, *47*(9), 389−401.

Lawton, C. A., & Morrin, K. A. (1999). Gender differences in pointing accuracy in computer-simulated 3D mazes. *Sex Roles*, *40*(1), 73−92.

Lithfous, S., Dufour, A., & Després, O. (2013). Spatial navigation in normal aging and the prodromal stage of Alzheimer's disease: Insights from imaging and behavioral studies. *Ageing Research Reviews*, *12*(1), 201−213.

Liu, F., Xu, J., Guo, L., Qin, W., Liang, M., Schumann, G., & Yu, C. (2023). Environmental neuroscience linking exposome to brain structure and function underlying cognition and behavior. *Molecular Psychiatry*, *28*(1), 17−27.

Long, J. -Y., Chen, J. -M., Liao, Y. -J., Zhou, Y. -J., Liang, B. -Y., & Zhou, Y. (2020). Naringin provides neuroprotection in CCL2-induced cognition impairment by attenuating neuronal apoptosis in the hippocampus. *Behavioral and Brain Functions*, *16*(1), 1−13.

Lovett, A., & Forbus, K. (2011). Cultural commonalities and differences in spatial problem-solving: A computational analysis. *Cognition*, *121*(2), 281−287.

Lyons, I. M., Ramirez, G., Maloney, E. A., Rendina, D. N., Levine, S. C., & Beilock, S. L. (2018). Spatial Anxiety: A novel questionnaire with subscales for measuring three aspects of spatial anxiety. *Journal of Numerical Cognition*,

chinaXiv:202310.00209v1

ChinaXiv合作期刊

chinaXiv:202310.00209v1

4(3), 526−553.

Maguire, E. A., Woollett, K., & Spiers, H. J. (2006). London taxi drivers and bus drivers: A structural MRI and neuropsychological analysis. *Hippocampus*, *16*(12), 1091−1101.

Maitre, L., Bustamante, M., Hernández-Ferrer, C., Thiel, D., Lau, C. -H. E., Siskos, A. P., … Robinson, O. (2022). Multi-omics signatures of the human early life exposome. *Nature Communications*, *13*(1), 1−18.

Malanchini, M., Rimfeld, K., Shakeshaft, N. G., McMillan, A., Schofield, K. L., Rodic, M., … Tucker-Drob, E. M. (2020). Evidence for a unitary structure of spatial cognition beyond general intelligence. *NPJ Science of Learning*, *5*(1), 1−13.

Marchette, S. A., Bakker, A., & Shelton, A. L. (2011). Cognitive mappers to creatures of habit: Differential engagement of place and response learning mechanisms predicts human navigational behavior. *Journal of Neuroscience*, *31*(43), 15264−15268.

Marshak, D. R., Pesce, S. A., Stanley, L. C., & Griffin, W. S. T. (1992). Increased S100β neurotrophic activity in Alzheimer's disease temporal lobe. *Neurobiology of Aging*, *13*(1), 1−7.

Marshall, L., & Born, J. (2007). The contribution of sleep to hippocampus-dependent memory consolidation. *Trends in Cognitive Sciences*, *11*(10), 442−450.

McKinlay, R. (2016). Technology: Use or lose our navigation skills. *Nature*, *531*(7596), 573−575.

Moffat, S. D. (2009). Aging and spatial navigation: What do we know and where do we go? *Neuropsychology Review*, *19*(4), 478−489.

Moffat, S. D., & Resnick, S. M. (2002). Effects of age on virtual environment place navigation and allocentric cognitive mapping. *Behavioral Neuroscience*, *116*(5), 851−859.

Mondadori, C. R., de Quervain, D. J. -F., Buchmann, A., Mustovic, H., Wollmer, M. A., Schmidt, C. F., … Papassotiropoulos, A. (2007). Better memory and neural efficiency in young apolipoprotein E ε4 carriers. *Cerebral Cortex*, *17*(8), 1934−1947.

Mori, T., Koyama, N., Arendash, G. W., Horikoshi-Sakuraba, Y., Tan, J., & Town, T. (2010). Overexpression of human S100B exacerbates cerebral amyloidosis and gliosis in the Tg2576 mouse model of Alzheimer's disease. *Glia*, *58*(3), 300−314.

Muffato, V., Meneghetti, C., & de Beni, R. (2016). Not all is lost in older adults' route learning? The role of visuo-spatial abilities and type of task. *Journal of Environmental Psychology*, *47*, 230−241.

Münzer, S., Lörch, L., & Frankenstein, J. (2020). Wayfinding and acquisition of spatial knowledge with navigation assistance. *Journal of Experimental Psychology: Applied*, *26*(1), 73−88.

Nakamura, M., Raghupathi, R., Merry, D. E., Scherbel, U., Saatman, K. E., & Mcintosh, T. K. (1999). Overexpression of Bcl-2 is neuroprotective after experimental brain injury in transgenic mice. *Journal of Comparative Neurology*, *412*(4), 681−692.

Nazareth, A., Weisberg, S. M., Margulis, K., & Newcombe, N. S. (2018). Charting the development of cognitive mapping. *Journal of Experimental Child Psychology*, *170*, 86−106.

Neu, S. C., Pa, J., Kukull, W., Beekly, D., Kuzma, A., Gangadharan, P., … Toga, A. W. (2017). Apolipoprotein E genotype and sex risk factors for Alzheimer disease: A meta-analysis. *JAMA Neurology*, *74*(10), 1178−1189.

Newcombe, N. S. (2018). Individual variation in human navigation. *Current Biology*, *28*(17), R1004−R1008.

Newcombe, N. S. (2019). Navigation and the developing brain. *Journal of Experimental Biology*, *222*(Suppl_1), jeb186460.

Nishiyama, H., Knöpfel, T., Endo, S., & Itohara, S. (2002). Glial protein S100B modulates long-term neuronal synaptic plasticity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *99*(6), 4037−4042.

O'Keefe, J., & Dostrovsky, J. (1971). The hippocampus as a spatial map: Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. *Brain Research, 34*(1), 171−175.

Pazzaglia, F., & de Beni, R. (2006). Are people with high and low mental rotation abilities differently susceptible to the alignment effect? *Perception*, *35*(3), 369−383.

Peer, M., Brunec, I. K., Newcombe, N. S., & Epstein, R. A. (2021). Structuring knowledge with cognitive maps and cognitive graphs. *Trends in Cognitive Sciences*, *25*(1), 37−54.

Peskind, E. R., Griffin, W. S. T., Akama, K. T., Raskind, M. A., & van Eldik, L. J. (2001). Cerebrospinal fluid S100B is elevated in the earlier stages of Alzheimer's disease. *Neurochemistry International*, *39*(5-6), 409−413.

Polk, T. A., Park, J., Smith, M. R., & Park, D. C. (2007). Nature versus nurture in ventral visual cortex: A functional magnetic resonance imaging study of twins. *Journal of Neuroscience*, *27*(51), 13921−13925.

Pruden, S. M., Levine, S. C., & Huttenlocher, J. (2011). Children’s spatial thinking: Does talk about the spatial world matter? *Developmental Science*, *14*(6), 1417−1430.

Ramanoël, S., York, E., Le Petit, M., Lagrené, K., Habas, C., & Arleo, A. (2019). Age-related differences in functional and structural connectivity in the spatial navigation brain network. *Frontiers in Neural Circuits*, *13*, 69.

ChinaXiv合作期刊

chinaXiv:202310.00209v1

Ramkhalawansingh, R., Keshavarz, B., Haycock, B., Shahab, S., & Campos, J. L. (2017). Examining the effect of age on visual−vestibular self-motion perception using a driving paradigm. *Perception*, *46*(5), 566−585.

Rechavi, Y., Rubin, A., Yizhar, O., & Ziv, Y. (2022). Exercise increases information content and affects long-term stability of hippocampal place codes. *Cell Reports*, *41*(8), 111695.

Rentería, M. E., Hansell, N. K., Strike, L. T., McMahon, K. L., de Zubicaray, G. I., Hickie, I. B., … Wright, M. J. (2014). Genetic architecture of subcortical brain regions: Common and region‐specific genetic contributions. *Genes, Brain and Behavior*, *13*(8), 821−830.

Reynolds, N. C., Zhong, J. Y., Clendinen, C. A., Moffat, S. D., & Magnusson, K. R. (2019). Age-related differences in brain activations during spatial memory formation in a well-learned virtual Morris water maze (vMWM) task. *Neuroimage*, *202*, 116069.

Riddell, D. R., Zhou, H., Atchison, K., Warwick, H. K., Atkinson, P. J., Jefferson, J., … Hu, Y. (2008). Impact of apolipoprotein E (ApoE) polymorphism on brain ApoE levels. *Journal of Neuroscience*, *28*(45), 11445−11453.

Rimfeld, K., Shakeshaft, N. G., Malanchini, M., Rodic, M., Selzam, S., Schofield, K., … Plomin, R. (2017). Phenotypic and genetic evidence for a unifactorial structure of spatial abilities. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *114*(10), 2777−2782.

Rizk-Jackson, A. M., Acevedo, S. F., Inman, D., Howieson, D., Benice, T. S., & Raber, J. (2006). Effects of sex on object recognition and spatial navigation in humans. *Behavioural Brain Research*, *173*(2), 181−190.

Rodgers, M. K., Sindone III, J. A., & Moffat, S. D. (2012). Effects of age on navigation strategy. *Neurobiology of Aging*, *33*(1), 202.e215−202.e222.

Rondi-Reig, L., Lemaigre-Dubreuil, Y., Montecot, C., Müller, D., Martinou, J., Caston, J., & Mariani, J. (2001). Transgenic mice with neuronal overexpression of bcl-2 gene present navigation disabilites in a water task. *Neuroscience*, *104*(1), 207−215.

Ruginski, I. T., Creem-Regehr, S. H., Stefanucci, J. K., & Cashdan, E. (2019). GPS use negatively affects environmental learning through spatial transformation abilities. *Journal of Environmental Psychology*, *64*, 12−20.

Rusted, J., Evans, S., King, S., Dowell, N., Tabet, N., & Tofts, P. (2013). APOE e4 polymorphism in young adults is associated with improved attention and indexed by distinct neural signatures. *Neuroimage*, *65*, 364−373.

Sandamas, G., & Foreman, N. (2015). Active versus passive acquisition of spatial knowledge while controlling a vehicle in a virtual urban space in drivers and non-drivers. *Sage Open*, *5*(3), 2158244015595443.

Sandstrom, N. J., Kaufman, J., & Huettel, S. A. (1998). Males and females use different distal cues in a virtual environment navigation task. *Cognitive Brain Research*, *6*(4), 351−360.

Schuck, N. W., Doeller, C. F., Polk, T. A., Lindenberger, U., & Li, S. -C. (2015). Human aging alters the neural computation and representation of space. *Neuroimage*, *117*, 141−150.

Sheline, Y., Mittler, B., & Mintun, M. (2002). The hippocampus and depression. *European Psychiatry*, *17*(S3), 300−305.

Simpson, J., Ince, P., Lace, G., Forster, G., Shaw, P., Matthews, F., … Wharton, S. (2010). Astrocyte phenotype in relation to Alzheimer-type pathology in the ageing brain. *Neurobiology of aging*, *31*(4), 578−590.

Smith, A. D. (2015). Spatial navigation in autism spectrum disorders: A critical review. *Frontiers in Psychology*, *6*, 31. https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.00031

Soheili-Nezhad, S., Jahanshad, N., Guelfi, S., Khosrowabadi, R., Saykin, A. J., Thompson, P. M., … Zarei, M. (2020). Imaging genomics discovery of a new risk variant for Alzheimer's disease in the postsynaptic SHARPIN gene. *Human Brain Mapping*, *41*(13), 3737−3748.

Sokolowski, H. M., Hawes, Z., & Lyons, I. M. (2019). What explains sex differences in math anxiety? A closer look at the role of spatial processing. *Cognition*, *182*, 193−212.

Stangl, M., Kanitscheider, I., Riemer, M., Fiete, I., & Wolbers, T. (2020). Sources of path integration error in young and aging humans. *Nature Communications*, *11*(1), 2626.

Steiner, J., Bogerts, B., Schroeter, M. L., & Bernstein, H. -G. (2011). S100B protein in neurodegenerative disorders. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, *49*(3), 409−424.

Stites, M. C., Matzen, L. E., & Gastelum, Z. N. (2020). Where are we going and where have we been? Examining the effects of maps on spatial learning in an indoor guided navigation task. *Cognitive Research: Principles and Implications*, *5*(1), 13.

Szechter, L. E., & Liben, L. S. (2004). Parental guidance in preschoolers' understanding of spatial-graphic representations. *Child Development*, *75*(3), 869−885.

Tarampi, M. R., Heydari, N., & Hegarty, M. (2016). A tale of two types of perspective taking: Sex differences in spatial ability. *Psychological Science*, *27*(11), 1507−1516.

Tarnanas, I., Laskaris, N., Tsolaki, M., Muri, R., Nef, T., & Mosimann, U. P. (2015). On the comparison of a novel serious game and electroencephalography biomarkers for

ChinaXiv合作期刊

chinaXiv:202310.00209v1

early dementia screening. In *GeNeDis 2014: Geriatrics* (pp. 63−77). Springer International Publishing.

Tolman, E. C. (1948). Cognitive maps in rats and men. *Psychological Review*, *55*(4), 189−208.

Tosto, M. G., Hanscombe, K. B., Haworth, C. M., Davis, O. S., Petrill, S. A., Dale, P. S., ... Kovas, Y. (2014). Why do spatial abilities predict mathematical performance? *Developmental Science*, *17*(3), 462−470.

Ulrich, S., Grill, E., & Flanagin, V. L. (2019). Who gets lost and why: A representative cross-sectional survey on sociodemographic and vestibular determinants of wayfinding strategies. *PloS One*, *14*(1), e0204781.

Uttal, D. H. (2000). Seeing the big picture: Map use and the development of spatial cognition. *Developmental Science*, *3*(3), 247−264.

Uttal, D. H., Meadow, N. G., Tipton, E., Hand, L. L., Alden, A. R., Warren, C., & Newcombe, N. S. (2013). The malleability of spatial skills: A meta-analysis of training studies. *Psychological Bulletin*, *139*(2), 352−402.

Vander Heyden, K. M., Huizinga, M., & Jolles, J. (2017). Effects of a classroom intervention with spatial play materials on children's object and viewer transformation abilities. *Developmental Psychology*, *53*(2), 290−305.

Vermeulen, R., Schymanski, E. L., Barabási, A. -L., & Miller, G. W. (2020). The exposome and health: Where chemistry meets biology. *Science*, *367*(6476), 392−396.

Vieites, V., Pruden, S. M., Shusterman, A., & Reeb-Sutherland, B. C. (2020). Using hippocampal‐dependent eyeblink conditioning to predict individual differences in spatial reorientation strategies in 3‐to 6‐year‐olds. *Developmental Science*, *23*(1), e12867.

Vierbuchen, T., Ostermeier, A., Pang, Z. P., Kokubu, Y., Südhof, T. C., & Wernig, M. (2010). Direct conversion of fibroblasts to functional neurons by defined factors. *Nature*, *463*(7284), 1035−1041.

Voyer, D., Postma, A., Brake, B., & Imperato-McGinley, J. (2007). Gender differences in object location memory: A meta-analysis. *Psychonomic Bulletin & Review*, *14*(1), 23−38.

Vukovic, N., & Shtyrov, Y. (2017). Cortical networks for reference-frame processing are shared by language and spatial navigation systems. *Neuroimage*, *161*, 120−133.

Vygotsky, L. S. (2012). *Thought and language*. Cambridge, MIT press.

Wai, J., Lubinski, D., & Benbow, C. P. (2009). Spatial ability for STEM domains: Aligning over 50 years of cumulative psychological knowledge solidifies its importance. *Journal of Educational Psychology*, *101*(4), 817.

Wang, C., Najm, R., Xu, Q., Jeong, D. -E., Walker, D., Balestra, M. E., … Miller, Z. A. (2018). Gain of toxic apolipoprotein E4 effects in human iPSC-derived neurons is ameliorated by a small-molecule structure corrector. *Nature Medicine*, *24*(5), 647−657.

Wang, J., Zhou, Y., Yang, Y., Gao, X., Liu, Z., Hong, G., … Li, K. (2021). S100B gene polymorphisms are associated with the S100B level and Alzheimer's disease risk by altering the miRNA binding capacity. *Aging (Albany NY)*, *13*(10), 13954−13967.

Wang, S., Irving, G., Jiang, L., Wang, H., Li, M., Wang, X., … Zeng, T. (2017). Oxidative stress mediated hippocampal neuron apoptosis participated in carbon disulfide-induced rats cognitive dysfunction. *Neurochemical Research*, *42*(2), 583−594.

Wang, T., Liu, C. -Z., Yu, J. -C., Jiang, W., & Han, J. -X. (2009). Acupuncture protected cerebral multi-infarction rats from memory impairment by regulating the expression of apoptosis related genes Bcl-2 and Bax in hippocampus. *Physiology & Behavior*, *96*(1), 155−161.

Wang, Y., & Han, T. -Z. (2009). Prenatal exposure to heroin in mice elicits memory deficits that can be attributed to neuronal apoptosis. *Neuroscience*, *160*(2), 330−338.

Wang, Y., Yin, H., Lou, J., Han, B., Qin, X., Meng, F., Geng, S., & Liu, Y. (2011). Effects of curcumin on hippocampal Bax and Bcl-2 expression and cognitive function of a rat model of Alzheimer's disease*☆. *Neural Regeneration Research*, *6*(24), 1845−1849.

Weisberg, S. M., & Ekstrom, A. D. (2021). Hippocampal volume and navigational ability: The map (ping) is not to scale. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *126*, 102−112.

Weisberg, S. M., & Newcombe, N. S. (2015). How do (some) people make a cognitive map? Routes, places, and working memory. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, *42*(5), 768−785.

Weisberg, S. M., & Newcombe, N. S. (2018). Cognitive maps: Some people make them, some people struggle. *Current Directions in Psychological Science*, *27*(4), 220−226.

Weissberger, G. H., Nation, D. A., Nguyen, C. P., Bondi, M. W., & Han, S. D. (2018). Meta-analysis of cognitive ability differences by apolipoprotein e genotype in young humans. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *94*, 49−58.

Wolbers, T., & Hegarty, M. (2010). What determines our navigational abilities? *Trends in Cognitive Sciences*, *14*(3), 138−146.

Woollett, K., & Maguire, E. A. (2009). Navigational expertise may compromise anterograde associative memory. *Neuropsychologia*, *47*(4), 1088−1095.

Woollett, K., & Maguire, E. A. (2011). Acquiring "the Knowledge" of London's layout drives structural brain changes. *Current Biology*, *21*(24), 2109−2114.

ChinaXiv合作期刊

Worchel, P. (1951). Space perception and orientation in the blind. *Psychological monographs: General and applied*, *65*(15), 1−28.

Wray, N. R., Lin, T., Austin, J., McGrath, J. J., Hickie, I. B., Murray, G. K., & Visscher, P. M. (2021). From basic science to clinical application of polygenic risk scores: A primer. *JAMA Psychiatry*, *78*(1), 101−109.

Wu, J., Qu, J. -Q., Zhou, Y. -J., Zhou, Y. -J., Li, Y. -Y., Huang, N. -Q., Deng, C. -M., & Luo, Y. (2020). Icariin improves cognitive deficits by reducing the deposition of β-amyloid peptide and inhibition of neurons apoptosis in SAMP8 mice. *Neuroreport*, *31*(9), 663−671.

Wunderlich, A., & Gramann, K. (2019). Overcoming spatial deskilling using landmark-based navigation assistance systems.

Wunderlich, A., Grieger, S., & Gramann, K. (2020). Landmark-based turn-by-turn instructions enhance incidental spatial knowledge acquisition. *Biorxiv*.

Xie, Y., Bigelow, R. T., Frankenthaler, S. F., Studenski, S. A., Moffat, S. D., & Agrawal, Y. (2017). Vestibular loss in older adults is associated with impaired spatial navigation: Data from the triangle completion task. *Frontiers in neurology*, *8*, 173.

Xu, J., Xia, X., Li, Q., Dou, Y., Suo, X., Sun, Z., … Yu, C. (2022). A causal association of ANKRD37 with human hippocampal volume. *Molecular Psychiatry*, *27*(11), 4432−4445.

Xu, S., Song, Y., & Liu, J. (2023). The development of spatial cognition and its malleability assessed in mass population via a mobile game. *Psychological science*, *34*(3), 345−357.

Yasen, A. L., Raber, J., Miller, J. K., & Piper, B. J. (2015). Sex, but not apolipoprotein E polymorphism, differences in spatial performance in young adults. *Archives of Sexual Behavior*, *44*(8), 2219−2226.

Yuliani, S., Akbar, M. F., Rochmafihro, N., Uthary, Y., & Deslaila, L. (2021). Effects of centella asiatica L. on spatial memory and Bcl-2 gene expression in the hippocampus of rats injected with trimethyltin. *Indonesian Journal of Pharmacy*, *32*(2), 141−149.

Zhang, R., Xu, X., Yu, H., Xu, X., Wang, M., & Le, W. (2022). Factors influencing Alzheimer's disease risk: Whether and how they are related to the APOE genotype. *Neuroscience Bulletin*, *38*(7), 809−819.

Individual differences in spatial navigation: A multi-scale perspective

ZHANG Fengxiang[1], CHEN Meixuan[1], PU Yi[2], KONG Xiang-Zhen[1,3]

([1] *Department of Psychology and Behavioral Sciences, Zhejiang University, Hangzhou* 310058, *China*)

([2] *Department of Neuroscience, Max Planck Institute for Empirical Aesthetics, Frankfurt am Main* 60322, *Germany*)

([3] *Department of Psychiatry of Sir Run Shaw Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou* 310016, *China*)

Abstract: Spatial navigation occurs every day in our lives. Decline in spatial navigation is an important early behavioral manifestation of various brain disorders, including Alzheimer's disease (AD). Existing researches have revealed significant individual differences in spatial navigation. However, the biological and environmental origins of such differences are not well defined. From a multi-scale perspective, we reviewed the latest studies on this important topic, and proposed a gene-brain-behavior model for mapping the links between genetic and environmental factors and individual differences in spatial navigation. Integrative analysis of multi-omics and clinical data would be promising for future studies concerning the complex pathways of spatial navigation. Results will help us understand the development patterns of spatial navigation and further explore the potential clinical application relevant brain diseases.

Keywords: spatial navigation; individual differences; genetic basis; cognitive map; environmental factors

chinaXiv:202310.00209v1